

**EINFLUSS VON AMIODARON AUF DIE
SCHILDDRÜSENFUNKTION BEI 41 PATIENTEN
MIT VENTRIKULÄREN TACHYARRHYTHMIEN**

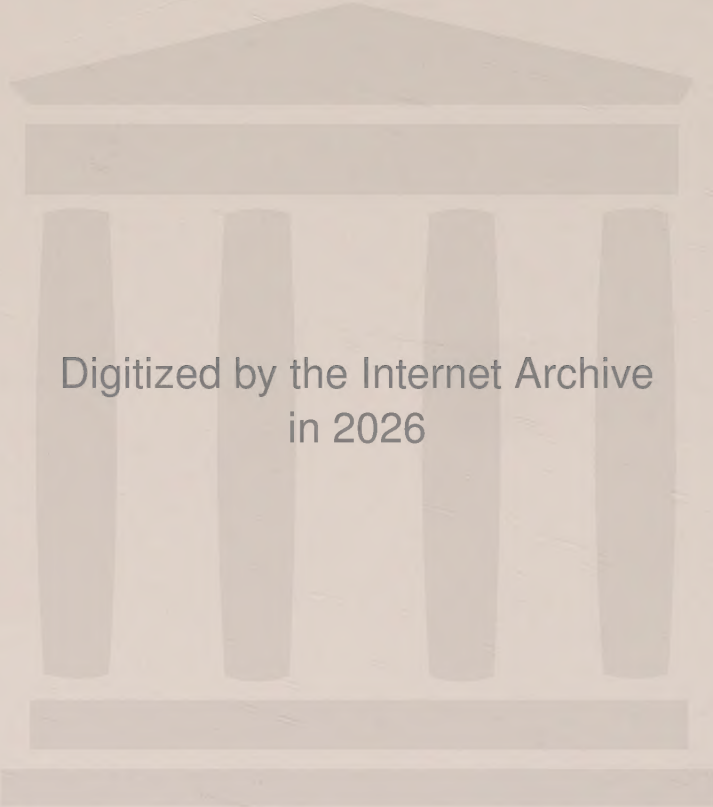
JADRANKA SCHMIDT

1987

Disbui.

München

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0026

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der
Universität München

EINFLUSS VON AMIODARON AUF DIE SCHILDDRÜSEN-
FUNKTION BEI 41 PATIENTEN MIT VENTRIKULÄREN
TACHYARRHYTHMIEN

DISSERTATION
ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN AN DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
LUDWIG MAXIMILIANS UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von
JADRANKA SCHMIDT
aus Zagreb

Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. C. R. Pickardt
Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan: Prof. Dr.Dr.h.c. W. Spann
Tag der mündlichen
Prüfung: 26.11.1987

Danksagung

Herrn Prof. Dr. BUCHBORN danke ich für die bereitwillig gewährte Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik.

Frau Prof. Dr. PICKARDT danke ich besonders für die Überlassung des Themas und die unermüdliche Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. SCHEININGER für die Hilfe beim Zusammentragen der klinischen Daten.

Ich danke Herrn Schmieder für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

INHALTSVERZEICHNIS ..	SEITE
A. EINLEITUNG	7
B. FREMDUNTERSUCHUNGEN	9
1. Chemie und Pharmakologie	9
1.1. Elektrophysiologische Wirkung	10
1.2. Antiadrenerge Wirkung	12
1.3. Hämodynamische Wirkung	14
2. Pharmakokinetik	15
3. Dosis-Wirkungs-Beziehungen	18
4. Indikationsgebiet, Verträglichkeit	20
5. Effekte auf die Schilddrüse	21
5.1. Zentraler Effekt auf die Schilddrüse	22
5.2. Amiodaron-induzierte Hyperthyreose	24
5.3. Amiodaron-induzierte Hypothyreose	31
5.4. Wirkung auf den peripheren Schilddrüsen- metabolismus	33
5.5. Beurteilung der Schilddrüsenfunktion unter Amiodaron-Behandlung	37

6. Jodmangel und dessen Folgen mit besonderer Berücksichtigung der Bundesrepublik Deutschland	40
--	----

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	44
--------------------------	----

1. Patienten	44
1.1. Auswahlkriterien	44
1.2. Patientenbeschreibung	45
2. Methode	56
2.1. Studienprotokoll	56
2.2. Definition des Therapieerfolges	58
2.3. Beurteilung der Schilddrüsenfunktion - einzelne Untersuchungen	58
2.3.1. Laboruntersuchungen	58
2.3.2. TRH-Test	58
2.3.2. Bestimmung des Jodgehalts der Schild- drüse	59
2.3.3. Bestimmung der Schilddrüsenantikörper	60
2.4. Auswertung	61
2.4.1. Das Ordnen der Daten	61
2.4.2. Gruppeneinteilung	64
2.4.3. Statistische Auswertung	67

3. Ergebnisse	68
3.1. Gesamtgruppe	68
3.1.1. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte	68
3.1.2. TRH-Test	70
3.1.3. Jodgehalt der Schilddrüse	71
3.2. Patienten mit Struma	72
3.2.1. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte	72
3.2.2. TRH-Test	74
3.3. Patienten ohne Struma	75
3.3.1. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte	75
3.3.2. TRH-Test	77
3.4. Vergleich zwischen den Patienten mit und den Patienten ohne Struma	78
3.4.1. Vergleich der Schilddrüsenhormon- parameter	78
3.4.2. Vergleich der Funktionslage der Schilddrüse	79
3.4.3. Vergleich der intrathyreoidalen Jodkonzentration	79
3.5. Patienteneinteilung in drei Gruppen hin- sichtlich der Schilddrüsenfunktion vor und während der Amiodaron-Behandlung	81

3.5.1. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte in der 1. Gruppe	81
3.5.2. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte in der 2. Gruppe	83
3.5.3. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte in der 3. Gruppe	85
3.5.4. TRH-Test in allen 3 Gruppen	87
3.5.5. Intrathyreoidaler Jodgehalt in allen 3 Gruppen	88
3.5.6. Gruppenvergleich der Schilddrüsenhormon- parameter, der Schilddrüsenfunktion sowie des intrathyreoidalen Jodgehalts	90
3.6. Korrelation zwischen den Serum-Konzentrationen von T_4 und der basalen TSH-Sekretion sowie der TSH-Sekretion nach Gabe von TRH für die Gesamt- gruppe	93
3.7. Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern	96
3.8. Individuelle Verläufe bei Patienten mit Hyperthyreose	96
D. Diskussion	103
1. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur	103
1.1. Das Patientengut	103

1.2. Schilddrüsenhormonparameter	103
1.3. TRH-Tests	105
1.4. Jodgehalt der Schilddrüse	107
1.5. Korrelation zwischen den Serum-Konzentrationen von T_4 und der basalen TSH-Sekretion sowie der TSH-Sekretion nach Gabe von TRH	109
1.6. Schilddrüsenantikörper	110
1.7. Schilddrüsenfunktionsstörungen unter der Behandlung	111
2. Einfluß von Amiodaron auf die Schilddrüse sowie Beurteilung der Schilddrüsenfunktion	113
3. Störungen der Schilddrüsenfunktion unter Amiodaron und deren Behandlung	115
4. Voraussagbarkeit der Effekte von Amiodaron auf die Schilddrüse	116
E. ZUSAMMENFASSUNG	119
F. LITERATURVERZEICHNIS	122



ABKÜRZUNGEN

T_3	=	Trijodthyronin
T_4	=	Thyroxin
rT_3	=	reverses Trijodthyronin
TSH	=	Thyroid stimulating Hormon
TRH	=	Thyreotropin releasing Hormon
RIA	=	Radioimmunoassay
MAK	=	mikrosomale Antikörper
TgAk	=	Thyreoglobulin-Antikörper

A. EINLEITUNG

Amiodaron ist ein hochwirksames Antiarrhythmikum, dessen Einsatz bei Patienten mit lebensbedrohlichen Tachyarrhythmien erfolgt.

Bedingt durch seine chemische Struktur, sowie den Jodgehalt des Moleküls greift Amiodaron in den Schilddrüsenmetabolismus ein und verursacht außerdem bei einem Teil der Patienten Störungen der Schilddrüsenfunktion. Bei der Beurteilung der Schilddrüsenfunktion muß aber berücksichtigt werden, daß einige biochemische Parameter, sowie Schilddrüsenfunktionstests nicht in gewohnter Weise interpretiert werden können. Bisherige Untersuchungen weisen weiterhin auf regionale Unterschiede bezüglich der Inzidenz von Amiodaron-bedingten Funktionsstörungen der Schilddrüse hin.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Einfluß von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion bei 41 Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen zu prüfen. 23 Patienten wiesen vor Behandlung mit Amiodaron eine euthyreote Struma auf. Von besonderem Interesse war

deswegen die Frage, ob sich diese Patienten hinsichtlich der substanzbezogenen Effekte auf die Schilddrüse von denen ohne einer thyreoidalen Grunderkrankung unterscheiden. Weiterhin wurde geprüft, ob die Ausgangssituation der Schilddrüsenfunktion bezüglich der Amiodaron-bedingten Schilddrüseneffekte eine Rolle spielt.

B. FREMDUNTERSUCHUNGEN

1. Chemie und Pharmakologie

Amiodaron ist der Hauptvertreter der Klasse-III-Antiarrhythmika (Klassifikation der Antiarrhythmika nach Vaughan-Williams) (108). Die Substanz wurde wegen ausgeprägter vasodilatatorischer Wirkung im Jahre 1967 zunächst als Antianginosum eingesetzt (11, 15, 97). In den darauffolgenden Jahren, als die antiarrhythmische Wirksamkeit erkannt wurde, trat die Anwendung bei Patienten mit tachykarden Herzrhythmusstörungen in den Vordergrund (50, 58, 100).

Chemisch ist Amiodaron ein Benzofuran-Derivat, das in seiner Strukturformel zwei Jodatome aufweist (Abb.1)

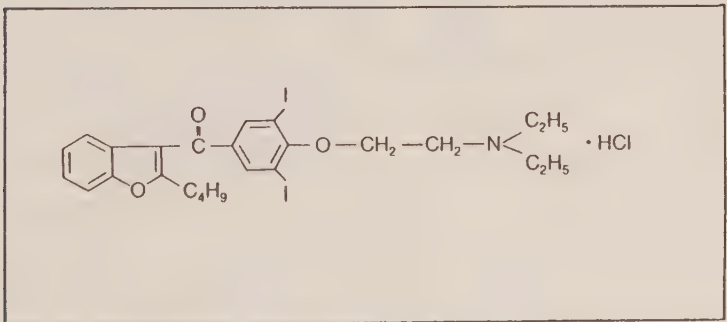


Abb.1: Strukturformel von Amiodaron.

Der Jodgehalt von Amiodaron ist erheblich. 200 mg Reinsubstanz enthalten 75 mg Jod. Davon werden etwa 9 mg Jod im Körper freigesetzt (43, 53).

1.1. Elektrophysiologische Wirkung

Amiodaron hemmt den Kaliumausstrom in der Repolarisationsphase des Aktionspotentials im Reizbildungs-, Reizleitungssystem und im Herzmuskelgewebe. Dadurch wird die Refraktärphase in allen Herzwegen verlängert (23, 29, 100) (Abb. 2).

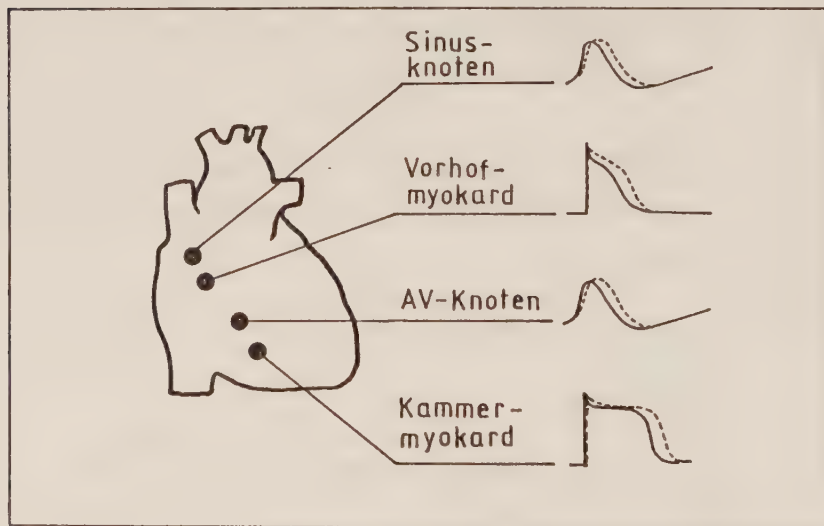


Abb. 2: Schematische Darstellung der Amiodaron-Wirkung auf das Aktionspotential einzelner Herzmuskelzellen.

Aufgrund seiner Wirkung auf das Aktionspotential wurde Amiodaron in die Klasse III der Antiarrhythmika eingeordnet (108). Die antiarrhythmischen Eigenschaften von Amiodaron sind durch seine elektrophysiologische Wirkung am Herzen erklärt und gelten an isolierten Herzpräparaten, verschiedenen pharmakologischen Arrhythmie-Modellen sowie am Ganztier als nachgewiesen (50, 58, 70).

Infolge der Ähnlichkeit mit den elektrophysiologischen Effekten bei einer Hypothyreose und aufgrund des hohen Jodgehalts der Substanz wurde seinerzeit die Hypothese aufgestellt (100), daß Amiodaron die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf die Herzzelle hemmt. Die Verlängerung der Repolarisationsphase der erregten Herzmuskelzelle und damit die Verlängerung der Refraktärperiode wurde als eine "lokale Hypothyreose des Herzens" gedeutet. Die Drosselung des Schilddrüsenhormon-Stoffwechsels im Myokard diene dabei als Erklärung der antiarrhythmischen Wirksamkeit der Substanz (99). Auch die EKG-Veränderungen unter Amiodaron-Behandlung sind mit denjenigen einer echten Hypothyreose vergleichbar (Verlängerung der QT-Zeit, Verstärkung oder Neuauftreten einer U-Welle, Bradykardie). Verschiedene experimentelle Daten, darunter auch das Bestehenbleiben der Wirkung von Amiodaron bei thyreoidektomierten

Tieren, haben jedoch diese Hypothese ausgeschlossen (22, 105, 106). Auch die unmittelbare Wirkung der intravenösen Form spricht für einen direkten antiarrhythmischen Wirkmechanismus, der nicht über die Interferenz mit dem intrazellulären Schilddrüsenmetabolismus in der Herzmuskelzelle abläuft (59, 93).

1.2. Antiadrenerge Wirkung

Außer der direkten elektrophysiologischen Wirkung auf die transmembranösen Kaliumströme besitzt Amiodaron auch antiadrenerge Eigenschaften. In vitro wie in vivo hemmt die Substanz verschiedene kardiovaskuläre Effekte von Katecholaminen (7, 14, 21, 27).

Am isolierten rechten Atrium des Kaninchens mit Spontanaktivität inhibiert Amiodaron die chronotropen Effekte von Isoproterenol (83) (Abb. 3).

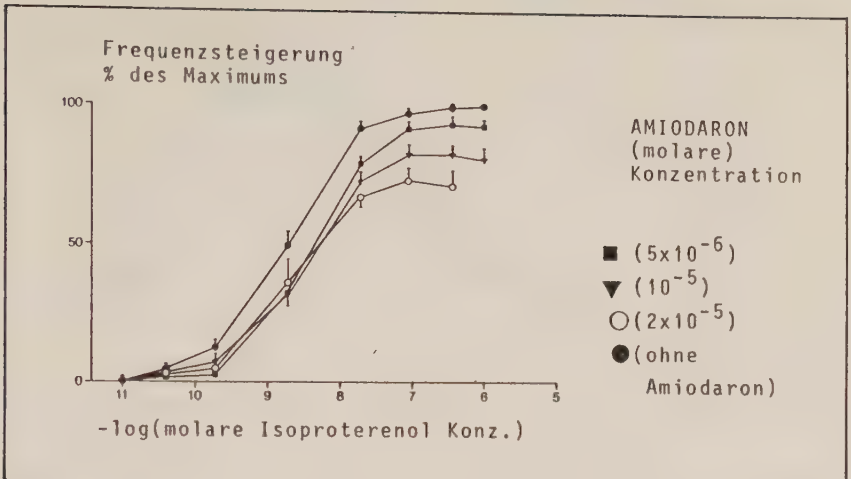


Abb. 3: Kumulative Dosis-Wirkungs-Kurve der chronotropen Wirkung von Isoproterenol am isolierten rechten Vorhof des Kaninchens mit Spontanaktivität (83).

Die Dosis-Wirkungs-Kurve ist charakteristisch für die Art der nicht-kompetitiven Inhibition.

Am isolierten Aortastreifen der Ratte inhibiert Amiodaron ebenfalls dosisabhängig auf nicht-kompetitive Weise die Noradrenalin-induzierte Kontraktion (83) (Abb. 4).

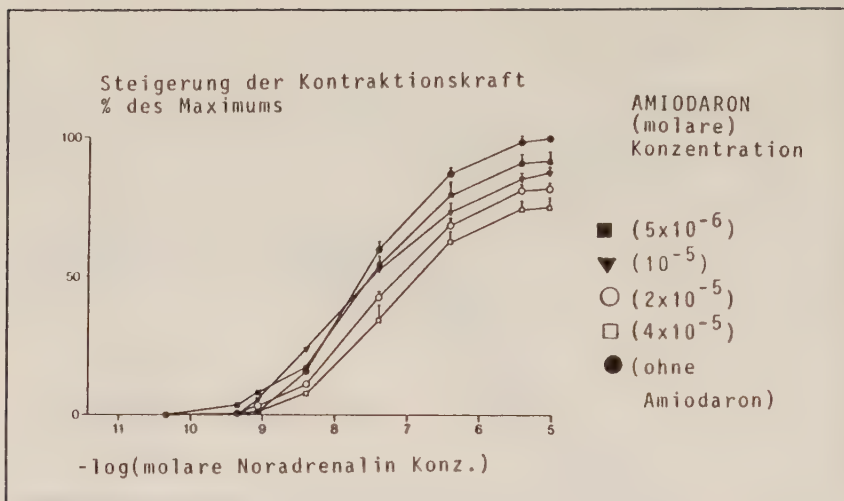


Abb. 4: Kumulative Dosis-Wirkungs-Kurve der Noradrenalin-induzierten Kontraktion des isolierten Aortastreifens der Ratte ohne und nach Zugabe von Amiodaron (83).

1.3. Hämodynamische Wirkung

Amiodaron wirkt vasodilatatorisch. Im Tierversuch führte die intravenöse Gabe zur Abnahme des Gefäßwiderstandes im Koronarkreislauf. Gleichzeitig war ein dosisabhängiger Anstieg des koronaren Blutflusses zu verzeichnen (15, 37).

Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, bei denen mittels Herzkatheterdiagnostik die Wirkung von Amiodaron auf die Koronargefäße untersucht wurde, kam es nach intravenöser Gabe der Substanz zu einer signifikanten Abnahme sowohl des aortalen (mittleren, systolischen und diastolischen) Blutdruckes als auch des linksventrikulären enddiastolischen Druckes um jeweils ca. 10 %. Dabei nahm der Gefäßwiderstand sowohl im Koronarkreislauf als auch im Systemkreislauf ab (97). Trotz der gefäßdilatorischen Wirkung kam es nicht zum reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz, was durch die gleichzeitige negativ chronotrope Wirkung am Sinusknoten zu erklären ist.

2. Pharmakokinetik

Die Resorptionsrate von Amiodaron weist erhebliche interindividuelle Schwankungen auf. Sie wird im Mittel mit 50 % angegeben. Dementsprechend beträgt die Bioverfügbarkeit im Mittel 42 % bei einer Variationsbreite von 22-80 % (13, 82).

Amiodaron zeigt eine hohe Eiweißbindung von $96,3 \pm 0,6$ % (53).

Die Verteilung der Substanz verläuft nach einem offenen Mehr-Kompartiment-Modell, für pharmakokinetische Berechnungen wird aber ein Zwei- oder Drei-Kompartiment-Modell herangezogen (96). Der Verteilungsraum wird mit etwa 5000 l angegeben (Schwankungsbereich zwischen 1373 und 11080 l).

Die Verteilung in verschiedenen Gewebskompartimenten verläuft mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und Intensität (43, 53, 82, 96) (Abb. 5).

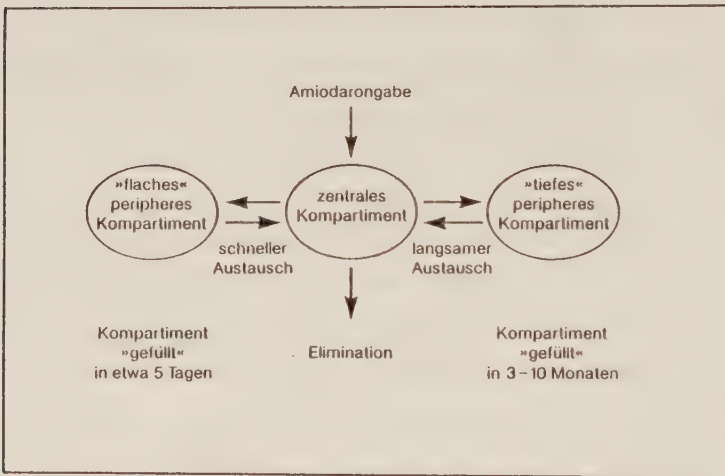


Abb. 5: Schematische Darstellung der Amiodaron-Verteilung am Beispiel eines Drei-Kompartiment-Modells (modifiziert nach 96).

Für Amiodaron stellen Fettgewebe und andere schlecht durchblutete Organe mit Affinität zu lipophilen Substanzen die "tiefen" Kompartimente dar. Muskel- und Myokardgewebe gehören dagegen zu den "flachen", peripheren Kompartimenten.

Die Entfaltung der antiarrhythmischen Wirksamkeit von Amiodaron korreliert mit der Konzentration der Substanz in dem "flachen" Kompartiment, bzw. mit der Anreicherung im Myokardgewebe. Die therapeutische Schwellendosis im Myokard wird um so schneller erreicht, je höher die Initialdosis ist.

Amiodaron wird hauptsächlich über Leber und Galle ausgeschieden (85-90%).

Die renale Ausscheidung wird mit ca. 10 % angegeben, wobei es sich um Abbauprodukte und nicht um das unveränderte Molekül handelt (11).

Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit wird im Mittel mit 14-28 Tagen angegeben (11). Die Schwankungsbreite der Halbwertszeit ist sehr groß und variiert mit der Dauer der Therapie. Bei der ersten Dosis liegt sie sogar im Stundenbereich (53). Ursache für die extrem langsame Ausscheidung der Substanz in der

Langzeittherapie ist die verzögerte Freisetzung der Substanz aus den "tiefen" Kompartimenten, vor allem aus dem Fettgewebe. Hauptmetabolit ist Desethylamiodaron, das ebenfalls, wie die Muttersubstanz im Körper angereichert wird (82, 53). Inwieweit den Metaboliten von Amiodaron hinsichtlich der antiarrhythmischen Wirksamkeit sowie der Verträglichkeit und Toxizität evtl. eine Bedeutung zukommt, ist bisher ungeklärt.

3. Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Ergebnisse klinischer Studien zeigen, daß die Entfaltung der vollen antiarrhythmischen Wirksamkeit einer kumulativen Gesamtdosis bedarf (72, 86, 92).

In einer Untersuchung von Rakita und Mitarbeitern (86) variierte die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt der Substanz bei drei Patientengruppen, bei denen die Behandlung mit unterschiedlichen Sättigungsdosen angefangen wurde eindeutig in bezug auf die Sättigungsgeschwindigkeit. Bei fast allen Dosisgruppen war die Abhängigkeit von der erhaltenen kumulativen Gesamtdosis eindeutig (86) (Abb. 6).

	Vergleich der Gruppen			
	Dauer bis Wirkungseintritt (Tage)		Gesamtdosis Wirkungseintritt (g)	
	Partiell	Komplett	Partiell	Komplett
Gruppe A	16,9+9,1	31,0+10,1	6,8+5,5	16,8+ 9,0
Gruppe B	9,5+6,4	16,1+ 7,5	9,1+7,3	16,4+ 8,8
Gruppe C	10,6+5,2	16,0+11,3	14,8+7,3	22,3+15,7

Gruppe A: 200 mg während 7 Tagen
jede Woche wurde die Dosis um 200 mg/Tag erhöht, bis zu einem Maximum von 800 mg/Tag

Gruppe B: 1400 mg am ersten Tag als Sättigungsdosis
800 mg/Tag anschließend während 6 Tagen
jede Woche wurde die Dosis um 200 mg/Tag erhöht, bis zu einem Maximum von 1400 mg/Tag

Gruppe C: 1400 mg/Tag während 28 Tagen

Abb. 6: Kumulative Gesamtdosis von Amiodaron bis zum partiellen bzw. vollen Wirkungseintritt bei 3 Patientengruppen mit unterschiedlichem Dosisschema (86).

Eine Korrelation konnte auch zwischen der kumulativen Gesamtdosis und der Verträglichkeit der Substanz festgestellt werden, wobei sie je nach Nebenwirkungsart

unterschiedlich stark ausgeprägt war (41, 72).

4. Indikationsgebiet, Verträglichkeit

Amiodaron ist ein ausgesprochen stark wirksames Antiarrhythmikum. Der Einsatz erfolgt bei lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen, die auf die Behandlung mit anderen Antiarrhythmika therapierefraktär sind oder bei denen andere Antiarrhythmika kontraindiziert sind. Diese Rhythmusstörungen im einzelnen sind:

Vorhofflimmern und Vorhofflattern

AV-Knoten-Reentry-Tachykardie

Tachykardie bei Wolff-Parkinson-

White-Syndrom

Ventrikuläre Extrasystolie

Ventrikuläre Tachykardie

In einer Reihe von Studien, darunter auch viele Langzeitstudien, wurde die antiarrhythmische Wirksamkeit der Substanz auf der Vorhof- und Ventrikelebene nachgewiesen (30, 36, 59, 72, 104).

Die Reserveposition von Amiodaron in der antiarrhythmischen Therapie bzw. der Einsatz erst nach einem vorherigen therapeutischen Versuch mit Antiarrhythmika der Klasse I

oder Vorliegen einer Kontraindikation für andere Antiarrhythmika ist durch das Nebenwirkungsprofil und nicht zuletzt auch durch die besondere Pharmakokinetik der Substanz bedingt. Die zum Teil gravierenden Nebenwirkungen (40, 41, 109) verlangen beim Einsatz von Amiodaron sorgfältige Überlegungen in bezug auf die Nutzen/Risiko-Relation. Dabei erweitern sich besonders die vom plötzlichen Herztod stark gefährdeten Patienten sowie diejenigen mit einer erheblich eingeschränkten linksventrikulären Auswurf fraktion als das Patientenkollektiv, bei dem regelmäßig eine für Amiodaron positive Relation aufgestellt werden kann (38, 69).

5. Effekte auf die Schilddrüse

Das Amiodaron-Molekül beinhaltet zwei Atome Jod, die 39 % des Molekulargewichtes darstellen. Eine Tablette mit 200 mg Amiodaronhydrochlorid enthält somit 75 mg Jod. Davon werden ca. 9 mg in Form von Jodiden freigesetzt. Durch Amiodaron wird der Schilddrüse Jod im mg-Bereich angeboten (43, 53, 105).

Es ist prinzipiell zwischen einem zentralen und einem peripheren Effekt auf den Schilddrüsenmetabolismus zu unterscheiden.

5.1. Zentraler Effekt auf die Schilddrüse

Dieser Effekt unterscheidet sich nicht von denen anderer jodhaltiger Medikamente (10). Durch massive Überschwemmung des Körpers mit dem aus Amiodaron freigesetzten Jod wird der Schilddrüse das 100fache der zur Hormonbildung benötigten Jodmenge angeboten. Durch die Autoregulation der Jodaufnahme kann sich die Schilddrüse an unterschiedliche Jodkonzentrationen im Serum anpassen. Folglich wird jeweils soviel Jodid aus dem Blut aufgenommen, wie für eine optimale Hormonsynthese notwendig ist. Bei Jodkontamination der Schilddrüse wird die Jodclearance massiv gesenkt (46).

In einer Untersuchung bei 15 Amiodaron-Patienten konnte innerhalb der ersten 24 Wochen der Behandlung ein Abfall der Jodclearance von $5,93 \pm 0,82$ ml/min auf $0,26 \pm 0,04$ ml/min festgestellt werden (87). Die thyreoidale Jodaufnahme verminderte sich in diesem Zeitraum auf ein Drittel.

Die absolute Jodaufnahme der Schilddrüse, bedingt durch die nach Beginn der Behandlung insgesamt viel höhere Jodkonzentration im Serum

(40fache im Vergleich zum Ausgangswert), stieg innerhalb der ersten 5 Wochen der Behandlung von $16,3 \pm 2,7$ nmol/h auf $54,6 \pm 5,7$ nmol/h. Im weiteren Verlauf verminderte sich die absolute Jodaufnahme progressiv, war aber nach 24 Wochen der Behandlung noch immer signifikant erhöht ($32 \pm 4,3$ nmol/h).

Pickardt und Mitarbeiter berichten über einen 2,5 bis 3fachen Anstieg der mittleren intrathyreoidalen Jodkonzentration bei 22 Patienten, die mit Amiodaron behandelt wurden (74). Die intrathyreoidale Jodkonzentration wurde mittels der Schilddrüsen-Fluoreszenzszintigraphie bestimmt. Bei allen untersuchten Patienten erhöhte sich die Konzentration des nicht-hormonalen Serumjods auf das 25 - 40fache. Eine Korrelation zwischen der thyreoidalen Jodkonzentration und dem nicht-hormonalen Serumjod konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei prädisponierten Patienten kann die exzessive Jodzufuhr zur Störung der Schilddrüsenfunktion führen.

Voraussetzung dafür ist in der Regel eine vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, obwohl einzelne

Beobachtungen zeigen, daß auch eine vor der hochdosierten Jodzufuhr offenbar gesunde Schilddrüse eine hyperthyreote Stoffwechsellaage entwickeln kann (9, 20, 39, 79, 85, 94).

5.2. Amiodaron-induzierte Hyperthyreose

Eine durch Amiodaron induzierte Hyperthyreose entsteht, wie auch sonst bei jodhaltigen Medikamenten bekannt, vor allem auf dem Boden einer lokalisierten oder diffusen Autonomie der Schilddrüse. Das gilt besonders für Patienten mit einer Struma nodosa, gelegentlich aber auch für Patienten mit einer scheinbar normalen Schilddrüse (3, 6, 17, 25, 55, 61, 101).

Die Inzidenz der durch Amiodaron ausgelösten Schilddrüsenüberfunktion variiert erheblich und wird in der Literatur mit 1-10 % angegeben (75, 98, 106).

Die letztere Zahl gilt für endemische Strumagebiete.

Das klinische Bild wird durch allgemeine Zeichen einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage bestimmt (Schwäche, Ruhelosigkeit, Gewichtsverlust, Wärmeintoleranz). Die kardialen Zeichen

können aufgrund der antiadrenergen Wirkung von Amiodaron unterdrückt werden. Andererseits kann das Wiederauftreten der bereits beherrschten Rhythmusstörung auf eine Hyperthyreose hinweisen (75).

Auf die Laborveränderungen bei der durch Amiodaron verursachten Hyperthyreose wird gesondert eingegangen (s. Kapitel 5.4. sowie 5.5.).

Eine Hyperthyreose kann auch nach Absetzen von Amiodaron auftreten (104). Das ist durch die lange Halbwertszeit der Substanz und dem damit verbundenen über mehrere Monate erhöhten extra-thyreoidalen Jodpool erklärbar.

Fraglich ist, inwieweit durch Amiodaron eine immunogene Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow ausgelöst werden kann. Ein Basedow-ähnliches Krankheitsbild wurde in einigen Fällen berichtet (104, 105). Es handelte sich dabei um Patienten, die vor der Behandlung mit Amiodaron eine normale Schilddrüse aufwiesen. Nach Absetzen der Behandlung normalisierte sich die Schilddrüsenfunktion wieder.

Zu der Frage, inwieweit immunogene Faktoren am Entstehen einer Amiodaron-induzierten Hyperthyreose beteiligt sind, gibt es nur unzureichend Daten.

In einer Untersuchung von Martino und Mitarbeitern an 28 Patienten, die während der Langzeitbehandlung mit Amiodaron eine Hyperthyreose entwickelt haben, wiesen 20 Patienten eine zugrundeliegende Schilddrüsenerkrankung auf (9 eine diffuse Struma, 7 eine multinodose Struma und 4 ein autonomes Adenom). Schilddrüsenantikörper konnten bei 9 Patienten mit diffuser Struma sowie bei einem Patienten mit der multinodosen Struma nachgewiesen werden. Keiner der Amiodaron-Patienten ohne eine zugrundeliegende Schilddrüsenerkrankung entwickelte Schilddrüsenantikörper (61).

In einer anderen Studie konnten Aghini-Lombardi und Mitarbeiter bei einem von 6 Patienten mit einer Amiodaron-induzierten Hyperthyreose und ohne zugrundeliegende Schilddrüsenerkrankung Schilddrüsenantikörper nachweisen (2).

Bei 2 von 18 Patienten aus einem endemischen Strumagebiet in Italien, die unter der Amiodaron-Behandlung eine Hyperthyreose entwickelt hatten.

war ein erhöhter Titer der mikrosomalen Antikörper erst in der Langzeittherapie feststellbar (63).

Die vorliegenden Daten sprechen dafür, daß in der Entstehung der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose bei Patienten ohne eine zugrundeliegende Schilddrüsenerkrankung immunogene Faktoren keine oder nur eine geringe Rolle spielen.

Bei Patienten dagegen, die während der Amiodaron-Behandlung auf dem Boden einer zugrundeliegenden Schilddrüsenerkrankung eine Hyperthyreose entwickelt hatten, konnten die Schilddrüsenantikörper mit einer ähnlichen Inzidenz wie bei spontaner Hyperthyreose gemessen werden (61).

Es gibt sehr wenige Daten über den intrathyreoidalen Jodgehalt der Schilddrüse bei Patienten unter Amiodaron-Behandlung.

Bei 10 von 80 Patienten in einer Amiodaron-Studie, die unter der Behandlung mit dem Präparat eine Hyperthyreose entwickelt hatten, wurde der intrathyreoidale Jodgehalt der Schild-

drüse mit der Methode der Fluoreszenzszintigraphie gemessen (Leger und Mitarbeiter) (54). Messungen wurden zu Beginn und während der hyperthyreoten Phase sowie bei 7 Patienten auch nach der erfolgreich durchgeführten thyreostatischen Behandlung durchgeführt. Zu Beginn der Hyperthyreose zeigten alle Patienten einen erhöhten Jodgehalt der Schilddrüse von $34,1 \pm 15,8$ mg. Im weiteren Verlauf verminderten sich die Werte des Jodgehaltes und fielen bei den 7 Patienten, bei denen sich die Schilddrüsenfunktion normalisiert hatte auf $16,6 \pm 3,4$ mg.

Vergleichsmessungen dieser Autoren wurden auch bei weiteren 28 Patienten mit einer jodinduzierten Hyperthyreose durchgeführt, die kein Amiodaron erhalten hatten sowie bei 18 Amiodaron-Patienten, bei denen sich zu keinem Zeitpunkt eine hyperthyreote Stoffwechsellage entwickelt hatte. Die ersteren wiesen einen Jodgehalt der Schilddrüse von $35,7 \pm 17,8$ mg auf, vergleichbar mit den Initialwerten der hyperthyreoten Amiodaron-Gruppe. Bei den während des gesamten Behandlungszeitraumes euthyreot gebliebenen Amiodaron-Patienten konnte ein mittlerer Jodgehalt der Schilddrüse von $20,7 \pm 7,8$ mg ermittelt werden, vergleichbar mit Werten der 7 hyperthyreoten Amiodaron-

Patienten in der Genesungsphase.

Leider existieren von allen drei oben genannten Patientengruppen keine Daten über die Ausgangssituation der Schilddrüse vor der Behandlung mit Amiodaron oder anderen jodhaltigen Substanzen. Weiterhin bleibt unbeantwortet die Frage, ob sich die eventuell vorhandenen Patienten mit einer zugrundeliegenden Schilddrüsenerkrankung hinsichtlich des Jodgehaltes der Schilddrüse von den Patienten mit einer gesunden Schilddrüse unterscheiden.

Bei Patienten mit einer Amiodaron-induzierten Hyperthyreose gelingt es in der Regel, durch die Behandlung mit antirhyreoidalen Substanzen eine euthyreote Stoffwechsellage wieder zu erreichen.

Es gibt aber auch Berichte über ein ungenügendes Ansprechen auf die thyreostatische Therapie (25, 55,101).

Stäubli und Mitarbeiter berichten über gute Erfahrung mit Carbimazol, allerdings mit höheren Dosierungen von 60-100 mg/Tag (106).

Van Reeth und Mitarbeiter (88) untersuchten den Verlauf der Schilddrüsenparameter bei 10

Patienten mit einer Amiodaron-induzierten Hyperthyreose, bei denen ohne Absetzen der Medikation eine antithyreoidale Therapie mit Methimazol durchgeführt wurde.

Eine weitere Vergleichsgruppe von 10 Patienten mit ebenfalls Amiodaron-induzierter Hyperthyreose erhielt nach Absetzen von Amiodaron Methimazol kombiniert mit Plazebo.

Der Abfall der T_3 - und T_4 -Werte war wesentlich stärker ausgeprägt in der ersten Gruppe, in der die Amiodaron-Behandlung beibehalten wurde. Ein besonders großer Unterschied zwischen den beiden Gruppen war vom 1.-7. Tag hinsichtlich der T_3 -Werte zu beobachten.

Bedingt durch die lange Halbwertszeit ist auch nach Absetzen von Amiodaron mit einer lang anhaltenden Jodüberflutung zu rechnen. Deswegen wird nach Absetzen der Substanz eine antithyreoidale Therapie über mindestens 3 Monate empfohlen (75, 89).

Eine Radiojodtherapie bei Patienten mit autonomen Adenomen ist in der Regel nicht möglich, weil die Radiojodaufnahme durch die massive

Jodexposition nach Amiodaron-Behandlung für längere Zeit ungenügend ist (75, 106).

Eine operative Behandlung wird in der Literatur nicht diskutiert, weil daB Operationsrisiko für die Mehrzahl der Betroffenen zu hoch ist.

5.3. Amiodaron-induzierte Hypothyreose

Eine Hypothyreose wird durch Amiodaron viel seltener induziert als eine Überfunktion.

Die bisherigen Berichte geben keinen Aufschluß über die Inzidenz dieser Funktionsstörung der Schilddrüse (3, 31, 60, 63, 64, 66).

Auch der genaue Wirkmechanismus dieser Funktionsstörung der Schilddrüse ist nicht geklärt. An der Entstehung der Amiodaron-induzierten Hypothyreose könnte jedoch ein reversibler Defekt der Jodorganifizierung beteiligt sein (60).

Bei 5 Patienten mit einer Amiodaron-induzierten Schilddrüsenunterfunktion konnten Sanmarti und Mitarbeiter (95) nach Absetzen der Behandlung eine vollständige Remission des klinischen Bildes sowie der biochemischen Kriterien der Hypothyreose feststellen.

Amiodaron kann gelegentlich auch eine schwere Unterfunktion der Schilddrüse auslösen. Über einen tödlichen Verlauf eines durch Amiodaron induzierten myxoedematösen Comas wurde berichtet (64, 75).

Bei einem größeren Teil der Patienten, die unter Amiodaron-Behandlung eine Schilddrüsenunterfunktion entwickelt haben, war die Funktionsstörung nach Absetzen der Medikation reversibel (6,60). Bei 7 von 8 Patienten mit einer persistierenden Hypothyreose nach Amiodaron konnten Martino und Mitarbeiter Schilddrüsenantikörper nachweisen (60).

Bei 6 von 13 Amiodaron-Patienten in einer weiteren Studie berichten Monteiro und Mitarbeiter über erhöhte Titer der mikrosomalen Antikörper schon nach 30 Tagen der Behandlung (66). Bei 2 Patienten mit erhöhten und einem Patienten mit normalen Titer der mikrosomalen Antikörper kam es nach 30 Tagen zum Anstieg der basalen TSH-Werte bis über die obere Normgrenze hinaus. Die Autoren werten den Anstieg der mikrosomalen Antikörper-Titer als frühen Marker für die Entwicklung einer Störung der Schilddrüsenfunktion.

In der neuesten Zeit wurde auch über einen Fall einer durch Amiodaron ausgelösten Autoimmun-Thyreoiditis berichtet (31). Der klinische Verlauf mit der Entwicklung einer Hypothyreose, die lymphozytäre Infiltration des Schilddrüsengewebes sowie ein hoher Titer der mikrosomalen und Thyreoglobulin-Antikörper erinnerten an das Bild einer Thyreoiditis vom Typ Hashimoto.

5.4. Wirkung auf den peripheren Schilddrüsen-metabolismus

Amiodaron hemmt die extrathyreoidale Umwandlung von Thyroxin (T_4) in Trijodthyronin (T_3) durch Hemmung der 5'-Dejodase. Im Tierexperiment wurde diese Wirkung an isolierten Hepatocyten der Ratte nachgewiesen (1, 52, 102).

Der darausfolgende Anstieg der T_4 -Werte ist typisch für die Behandlung mit Amiodaron und korreliert mit einem Abfall der T_3 -Werte in den unteren Normbereich (Abb. 7).

Die Hemmung der 5'-Dejodase verhindert auch die Dejodierung von reversem Trijodthyronin (rT_3), so daß erhöhte rT_3 -Spiegel gefunden werden (12, 16, 40, 42, 47, 65, 76, 84).

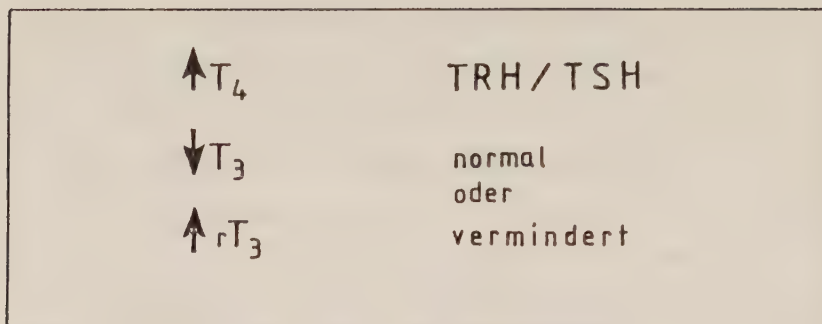


Abb. 7 : Schematische Darstellung der Wirkung
von Amiodaron auf die Umwandlung von
 T_4 in das T_3 .

Untersuchungen zeigen, daß eine Vielzahl organischer Jodverbindungen und Kontrastmittel zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Thyroxin und reversem Trijodthyronin sowie zu einer Verminderung der Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin führen (79, 94). Der Einfluß dieser Substanzen auf den peripheren Stoffwechsel ist wie bei Amiodaron durch die Interferenz mit intrazellulären dejodierenden Enzymsystemen zu erklären.

Da die Amiodaron-Behandlung regelmäßig von einem Anstieg der rT_3 -Werte begleitet ist, wurde versucht, die rT_3 -Bestimmung als Therapiekontrolle

heranzuziehen. Man konnte dabei feststellen, daß eine optimale antiarrhythmische Wirksamkeit mit einem 2- bis 3fachen Anstieg der rT_3 -Werte gegenüber dem Ausgangsniveau korreliert (28, 49, 68, 99).

In einer Langzeituntersuchung über 6 Monate konnten Baerman und Mitarbeiter bei 22 mit Amiodaron behandelten Patienten zwischen der Konzentration der Substanz im Serum und dem Anstieg der rT_3 -Werte keine Korrelation feststellen (5).

Während der ersten 14 Tage der Behandlung mit Amiodaron fanden Anastasiou-Nana und Mitarbeiter (4) bei 15 Patienten eine Korrelation zwischen ansteigenden Werten der Amiodaron-Konzentrationen im Serum und den ansteigenden rT_3 -Werten. Die Bedeutung dieser Korrelation ist fraglich, da die initiale Sättigungsphase der Amiodaron-Behandlung durch inkonstante Plasmaspiegel der Substanz charakterisiert ist. Nicht zuletzt erschweren auch die bekannten erheblichen interindividuellen Unterschiede der Amiodaronkonzentrationen im Plasma bei gleicher Tagesdosis der Substanz (96) die Beurteilung der oben festgestellten Korrelation.

In einer Langzeituntersuchung über 2 Jahre bei 68 Patienten fanden Nademanee und Mitarbeiter keine Korrelation zwischen der Amiodaron-Dosis, der Dauer der Behandlung und den Schilddrüsenparametern. Es bestand aber eine signifikante positive Korrelation zwischen der kumulativen Gesamtdosis von Amiodaron und den T_4 - und rT_3 -Werten in der gleichen Untersuchung (67).

Das Eingreifen von Amiodaron in den peripheren Schilddrüsenmetabolismus wird mit der Ähnlichkeit eines Teils des Amiodaronmoleküls (der jodierte Benzolring) mit dem entsprechenden Teil des Thyroxin- und Trijodthyronin-Moleküls in Zusammenhang gebracht (49, 98) (Abb. 8).

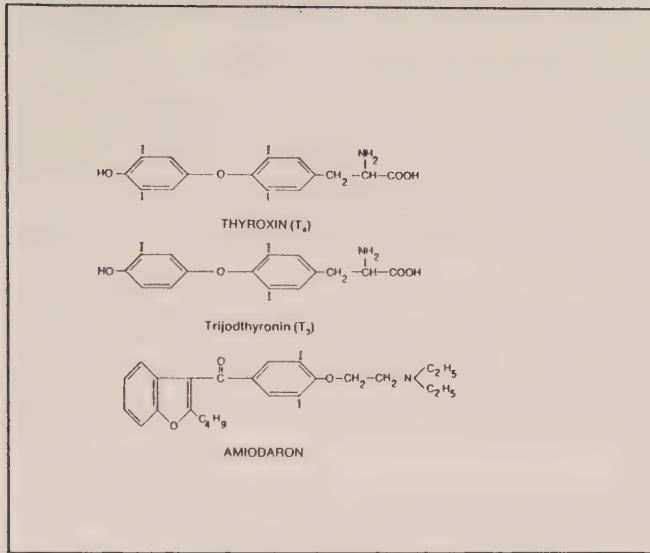


Abb. 8: Strukturformel von Amiodaron, Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3).

5.5. Beurteilung der Schilddrüsenfunktion unter Amiodaron-Behandlung

Der Einfluß von Amiodaron auf die periphere Dejodierung von Thyroxin und die darausfolgende Änderung der T_4 - und T_3 -Werte im peripheren

Blut erschweren die Beurteilung der Schilddrüsen - funktion unter Amiodaron-Behandlung.

Ein Anstieg der T_4 -Werte um im Mittel 20 % und auch über den oberen Normbereich wird nicht als Hyperthyreose gewertet (48, 51, 91), da die Produktionsraten von T_4 niedriger liegen als bei der Hyperthyreose (51). Bei echten, klinisch manifesten Hyperthyreosen wurden dagegen extrem hohe T_4 -Werte gefunden (17, 75, 101, 114). Da T_3 -Werte gewöhnlich unter Amiodaron-Behandlung erniedrigt sind, ist schon ein Anstieg von T_3 in den oberen Normbereich als verdächtig auf die Entwicklung einer Hyperthyreose anzusehen. Auch die Aussagefähigkeit des TRH-Testes ist eingeschränkt, wobei sich die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen unterscheiden.

Blieb das TSH durch TRH stimulierbar, konnte gewöhnlich eine Hyperthyreose ausgeschlossen werden; ein unterschiedlich hoher Prozentsatz der Patienten zeigte eine komplette Suppression der TSH-Sekretion ohne klinisch manifeste Hyperthyreose (26, 8, 75, 81).

Auch in der Wertung dieser Befunde bestehen Meinungsunterschiede. Nicht geklärt ist inwieweit ein supprimierter TRH-Test im prognostischen Sinne als eine "präklinische Hyperthy-

reose" gewertet werden soll (103). Dazu fehlen vor allem Langzeitdaten.

Offen bleibt die Frage, inwieweit eine inverse Korrelation zwischen T_4 -Konzentrationen im Serum und der TSH-Ausscheidung auch einen supprimierten TRH-Test bei sonst euthyreoten Amiodaron-Patienten erklären kann. Diese inverse Korrelation unter Amiodaron-Gabe wurde sowohl im Tierexperiment (71) als auch in der klinischen Anwendung der Substanz nachgewiesen (18, 111, 112).

Eine Suppression der TSH-Ausscheidung und gleichzeitig über den oberen Normbereich erhöhte T_3 -Werte gehen mit dem klinischen Bild einer Hyperthyreose einher (62, 85, 113).

Da Amiodaron auch antiadrenerge Wirkungen besitzt, können die kardialen Zeichen einer Hyperthyreose teilweise oder vollständig kaschiert werden. Zur Beurteilung des klinischen Bildes einer Hyperthyreose werden deswegen vor allem Zeichen wie Ruhelosigkeit, Gewichtsverlust und Schwäche herangezogen. Gelegentlich kann das Wiederauftreten von Rhythmusstörungen auf eine Hyperthyreose hinweisen (75).

Eine klinisch manifeste Hypothyreose ist durch Anstieg der basalen TSH-Spiegel bei gleichzeitig niedrigen Thyroxin- und Trijodthyronin-Werten charakterisiert (63, 75, 95).

6. Jodmangel und dessen Folgen mit besonderer Berücksichtigung der Bundesrepublik Deutschland

Der Jodbedarf des Erwachsenen liegt nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation bei 150-300 µg/Tag. Die berechnete alimentäre Jodaufnahme liegt in der Bundesrepublik Deutschland zwischen 30 und 70 µg/Tag (32, 34). Neueste epidemiologische Untersuchungen zeigen, daß in der Bundesrepublik ein Jodmangel Grad I herrscht. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer täglichen Jodsubstitution von wenigstens 100 µg. Der derzeitige Stand der Jodsalzprophylaxe in der Bundesrepublik Deutschland ist unzureichend, da nur ein Teil des Kochsalzes jodiert ist (45, 78, 90) und die Verwendung nur auf freiwilliger Basis möglich ist.

Die Prävalenz der endemischen Struma nach neueren Daten (77) beträgt für Erwachsene 11-56 % und für Schulkinder 25-86 % mit starken regionalen Unterschieden, ohne daß ein aufgrund früherer Untersuchungen vermutetes Nord-Süd-Gefälle (44) bestätigt werden konnte.

Die Analyse von 2000 Röntgen-Thoraxbildern in Norddeutschland zeigte eine Strumahäufigkeit von 5 % bis zum 40. Lebensjahr (33). Vom 40. bis zum 65. Lebensjahr stieg die Prävalenz strumaverdächtigen Röntgenbefunde auf 25 % und danach auf über 50 % an.

Bei persistierendem Jodmangel entsteht aus der zunächst diffusen Struma mit zunehmendem Alter eine noduläre Struma (107). So wurde bei 20jährigen ein Verhältnis der Struma diffusa zur Struma nodosa von 4,5:1, bei 50jährigen dagegen von 1:2,6 gefunden (110).

Die endemische Struma in der Bundesrepublik ist im allgemeinen euthyreot. Die TSH-Spiegel sind bei Strumaträgern in der Regel normal und durch TRH normal stimulierbar. Bei 20 % der Kropfpatienten konnte dabei ein TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation im oberen Grenzbereich verzeichnet werden (77).

Die mittlere Jodkonzentration des Schilddrüsengewebes betrug bei Patienten aus dem bayerischen Jodmangelgebiet, die keine Struma hatten, $0,38 \pm 0,07$ mg/g Schilddrüsengewebe. Patienten mit einer euthyreoten Struma wiesen eine signifikant nie-

drigere Jodkonzentration von $0,22 \pm 0,11$ mg/g Schilddrüsengewebe auf (57).

Pickardt und Mitarbeiter berichteten über die Änderung des intrathyreoidalen Jodgehalts und der Schilddrüsenfunktion nach einmaliger Jodinkorporation bei Schilddrüsengesunden und Strumaträgern aus dem bayerischen Jodmangelgebiet (80). Bei euthyreoten freiwilligen Probanden mit einem Ausgangswert des intrathyreoidalen Jodgehalts von 390 ± 100 µg/g Gewebe sowie bei 26 Koronarpatienten mit einem Ausgangswert von 208 ± 104 µg/g ¹²⁷J/g Schilddrüsengewebe führte die einmalige massive Jodgabe zu einem begrenzten, ca. 20%igen Anstieg des intrathyreoidalen Gehaltes an stabilem Jod. In der Patientengruppe wiesen 13 Patienten eine diffuse und 3 eine mäßiggradige Schilddrüsenvergrößerung auf, was auch den wesentlich niedrigeren Ausgangswert des intrathyreoidalen Jodgehalts im Vergleich zu der Probandengruppe erklärt. Die TSH-Antwort auf TRH-Stimulation nahm bei beiden Gruppen innerhalb des Normbereichs nach 2 Wochen signifikant ab. Die einmalige Gabe einer hohen Jodmenge hatte sowohl bei Probanden und Patienten mit einer gesunden Schilddrüse

als auch bei Strumaträgern nur diskrete vorübergehende Änderungen der Schilddrüsenfunktion zur Folge.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Patienten

1.1. Auswahlkriterien

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde die Wirkung von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion bei 41 Patienten geprüft, die wegen komplexer ventrikulärer Rhythmusstörungen behandelt wurden.

Die Einschlußkriterien in die Untersuchung waren wie folgt:

1. Vorhandensein einer komplexen ventrikulären Rhythmusstörung:
 - a) ventrikuläre Extrasystolie vom Schweregrad Lown IVb
 - b) ventrikuläre Tachykardieund
 2. Erfolglose oder nicht ausreichend erfolgreiche Vorbehandlung der Rhythmusstörung mit einem oder mehreren Antiarrhythmika der Klasse I.
- oder

3. Kontraindikation der Behandlung mit Klasse-I-Antiarrhythmika, wie z.B. Vorhandensein einer schweren Herzinsuffizienz.

Als Ausschlußkriterien für die Aufnahme in diese Untersuchung galten:

1. Bradykardie (unter 55 Schläge/min.)
2. Alle Formen einer Reizleitungsverzögerung (sinuaurikuläre und nodale Reizleitungsverzögerung) einschließlich des Syndroms des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt war.
3. Ein frischer Herzinfarkt.
4. Vorbestehende Schilddrüsenfunktionsstörung wie Hypo- und Hyperthyreose (Euthyreote Strumen waren kein Ausschlußkriterium).
5. Jodallergie.
6. Frauen im gebärfähigen Alter.

1.2. Patientenbeschreibung

Von den 41 Patienten dieser Untersuchung waren 31 Patienten Männer und 10 Patienten Frauen. Das Durch-

schnittsalter der männlichen Patienten betrug 53 ± 13 Jahre. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten betrug 54 ± 17 Jahre (Abb. 9).

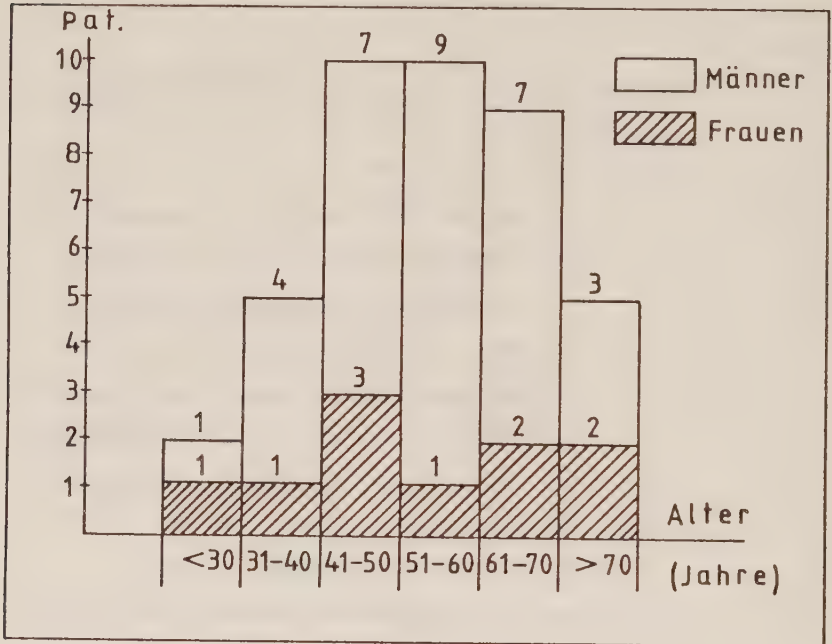


Abb. 9: Alters- und Geschlechtsverteilung von 41 Patienten unter Amiodaron.

Als kardiale Grunderkrankung wiesen 13 Patienten eine koronare Herzerkrankung, 11 eine Kardio-

myopathie sowie 9 Herzvitien auf. 17 Patienten hatten außerdem eine Herzinsuffizienz. Bei 3 Patienten war keine kardiale Grunderkrankung feststellbar (Tabelle 1).

Tabelle 1: Kardiale Grunderkrankung bei 41 Patienten.

Grunderkrankung	n = 41
Koronare Herzerkrankung	13
mit Myokardinfarkt (7)	
mit Bypass-OP (3)	
Kardiomyopathie	11
Herzvitien	10
Herzinsuffizienz	17
Andere	9
Nicht vorhanden	3
Art. Hypertonie	7

Alle Patienten erhielten Amiodaron wegen komplexer ventrikulärer Rhythmusstörung vom Schweregrad Lown IVb. 2 Patienten hatten außerdem Attacken längeranhaltender ventrikulärer Tachykardien.

Bei 23 Patienten bestand vor der Untersuchung eine euthyreote Struma. 16 dieser Patienten wiesen eine diffuse und 7 eine knotige Struma auf.

Bei 3 Patienten wurde eine Radiojodtherapie vorgenommen, bei 1 Patienten eine Strumaresektion.

18 Patienten hatten einen unauffälligen Schilddrüsenbefund (Tabelle 2).

Tabelle 2: Erkrankungen der Schilddrüse bei 41 Patienten.

Schilddrüsenbefund	n = 41
Struma diffusa	16
Zustand nach Radiojodtherapie (2)	
Zustand nach Resektion (1)	
Struma nodosa	7
Zustand nach Radiojodtherapie (1)	
Zustand nach Resektion	
Autonomes Adenom (1)	
Ohne krankhaften Befund	18

Die Tabelle 3 enthält Einzelangaben zur kardialen Grunderkrankung und dem Schilddrüsenbefund bei allen 41 Patienten.

Tabelle 3: Kardiale Grunderkrankung und Schilddrüsenbefund bei 41 Patienten

Patienten	Alter (Jahre)/ Geschlecht	Kardiale Grunderkrankung	Schilddrüsenbefund
1	72/m	Koronare Herzerkrankung Z.n. Myokardinfarkt Herzinsuffizienz	Struma diff. Gr. I Z.n. Strumaresektion
2	58/m	Dilatat. Kardiomyopathie	Struma nodosa Gr. I Kalter Knoten (li. supraclaviculär)
3	42/w	Z.n. Fallot-Operation	Struma nodosa
4	42/m	Dilatat. Kardiomyopathie	o.B.
5	64/m	Koronare Herzerkrankung Herzinsuffizienz	o.B.
6	61/m	Vorhofflimmern	Struma nodosa

Patienten	Alter (Jahre)/ Geschlecht	Kardiale Grunderkrankung	Schilddrüsenbefund
7	57/m	Koronare Herzerkrankung Z.n. Bypass-OP Z.n. Mitralklappenersatz	Struma diffusa Gr. I
8	57/m	Koronare Herzerkrankung Z.n. Aortenklappenersatz Z.n. Myokardinfarkt	Struma diffusa Z.n. Radiojodtherapie
9	42/m	Koronare Herzerkrankung Herzinsuffizienz	o.B.
10	62/w	Kardiomyopathie Herzinsuffizienz	Struma diff. p. nodosa
11	58/w	Koronare Herzerkrankung Herzinsuffizienz	Struma diffusa
12	39/m	Z.n. Mitralklappen- und Aortenklappenersatz Z.n. Endokarditis	o.B.

Patienten	Alter (Jahre)/ Geschlecht	Kardiale Grunderkrankung	Schilddrüsenbefund
13	58/m	Kardiomyopathie Herzinsuffizienz	Struma diffusa p. nodosa Grad I-II
14	80/m	Koronare Herzerkrankung Z.n. Myokardinfarkt Art. Hypertonie Z.n. Schrittmacherim- plantation wegen AV- Block III. Grades	Struma diffusa Gr. II
15	48/m	Herzinsuffizienz	Struma diffusa Gr. II
16	51/m	Kardiomyopathie Herzinsuffizienz	o.B.
17	75/m	Art. Hypertonie	o.B.
18	64/m	Art. Hypertonie Herzinsuffizienz	o.B.

Patienten	Alter (Jahre)/ Geschlecht	Kardiale Grunderkrankung	Schilddrüsenbefund
19	65/m	Vitium Cordis	o.B.
20	26/w	Z.n. Myokarditis	Struma diffusa Gr. I
21	76/w	Koronare Herzerkrankung Art. Hypertonie	o.B.
22	45/w	o.B.	o.B.
23	47/w	Koronare Herzerkrankung Z.n. Myokardinfarkt Vorderwandaneurysma Z.n. Bypass-OP	o.B.
24	47/m	Dilatat. Kardiomyopathie	Struma diffusa Gr. 0-I

Patienten	Alter (Jahre)/ Geschlecht	Kardiale Grunderkrankung	Schilddrüsenbefund
25	54/m	Koronare Herzkrankung Z.n. Myokardinfarkt Z.n. Bypass Z.n. Mitralklappenersatz Herzinsuffizienz	o.B.
26	42/m	o.B.	Struma diffusa Gr. I
27	33/m	Polymyositis mit Herz- beteiligung Herzinsuffizienz	o.B.
28	55/m	Koronare Herzkrankung Z.n. Myokardinfarkt Z.n. Lungenembolie Herzinsuffizienz	o.B.
29	51/m	Kardiomyopathie Herzinsuffizienz	Struma diffusa Gr. I

Patienten	Alter (Jahre)/ Geschlecht	Kardiale Grunderkrankung	Schilddrüsenbefund
30	46/m	Art. Hypertonie Herzinsuffizienz	o.B.
31	36/m	Z.n. Mitralklappen- ersatz	o.B.
32	68/m	Klappenvitium Herzinsuffizienz	Struma nodosa Zustand nach Radiojodtherapie
33	62/m	Kardiomyopathie	Struma nodosa Gr. I Autonomes Adenom
34	39/w	Z.n. Mitralklappenersatz Z.n. Schrittmacherim- plantation	Struma diffusa Gr. I
35	43/m	Koronare Herzerkrankung Z.n. Myokardinfarkt Vorderwandaneurysma	Struma diff. Gr. I

Patienten	Alter (Jahre)/ Geschlecht	Kardiale Grunderkrankung	Schilddrüsenbefund
36	77/w	Art. Hypertonie Herzinsuffizienz	Struma diff. Gr. I (Zyste li.)
37	59/m	Dilatat. Kardiomyopathie	Struma diff. Gr. I-II Z.n. Radiojodtherapie
38	70/m	Koronare Herzerkrankung Art. Hypertonie	o.B.
39	67/w	Kardiomyopathie Klappenvitium Herzinsuffizienz	Struma diff. Gr. I
40	34/m	o.B.	o.B.
41	27/m	Kardiomyopathie	Struma diff. Gr. I

2. Methode

2.1. Studienprotokoll

Als Dosierungsschema war eine Sättigungsdosis während der ersten Woche der Behandlung zwischen 600 - 1000 mg Amiodaron/Tag mit anschließender Reduktion der Tagesdosis auf 200 - 400 mg Amiodaron gewählt worden. Bei einigen Patienten wurde die Sättigungsdosis auch während der zweiten Woche beibehalten.

Die Wahl der Sättigungs- und der Langzeitdosis erfolgte individuell nach dem Schweregrad der Rhythmusstörung und der kardialen Grunderkrankung. In der Langzeitbehandlung wurde die Dosis immer wieder überprüft und dem therapeutischen Erfolg angepaßt.

Zur Überprüfung der antiarrhythmischen Wirksamkeit wurden vor und während der Behandlung mit Amiodaron im monatlichen Abstand 24-Stunden-Langzeit-EKG-Kontrollen durchgeführt.

Zur Überprüfung der Verträglichkeit von Amiodaron wurden folgende Zusatzuntersuchungen durchgeführt:

1. Eine Bestimmung allgemeiner labor-chemischer Parameter wie Elektrolyte, Leberenzyme, hämatologische Werte, Kreatinin, Blutfette etc.
2. Digitalis-Spiegel bei digitalisierten Patienten.
3. Quick-Wert-Kontrollen bei Patienten, die unter einer Therapie mit Antikoagulantia standen.
4. Eine Prüfung der Funktionslage der Schilddrüse mittels Bestimmung von Gesamt T_4 (T_4 RIA), TBG, Gesamt T_3 (T_3 RIA), TSH Basal und TRH-Test (TSH 30 Min. nach Gabe von 200 μ g TRH i.v.), mikrosomale Antikörper (MAK) und Thyreoglobulin-Antikörper (TgAk) bei allen Patienten, bei Patienten mit einem Tastbefund auch ein Technetium-Szintigramm der Schilddrüse.

Weiterhin Bestimmung des Jodgehalts der Schilddrüse vor und während der Amiodaron-Behandlung mittels der Fluoreszenzszintigraphie.

5. Augenärztliche Kontrollen zur Feststellung des Schweregrades von Substanz-spezifischen Cornea-Ablagerungen.

6. Restliche diagnostische Verfahren, wie z.B. Röntgen-Thorax-Aufnahmen, Lungenfunktionsprüfung etc. je nach Bedarf.

2.2. Definition des Therapieerfolges

Als Therapieerfolg wurde die Verbesserung der Rhythmusstörung um 1-2 Lown-Klassen definiert. Dabei sollten Attacken der ventrikulären Tachykardie sowie Couplets im 24-Stunden-Langzeit-EKG vollständig unterdrückt werden.

2.3. Beurteilung der Schilddrüsenfunktion - einzelne Untersuchungen

2.3.1. Laboruntersuchungen

Die Konzentration von T_4 , T_3 , und TBG im Serum wurde radioimmunologisch bestimmt (Radioimmunoassays, RIA).

2.3.2. TRH-Test

Der TSH-Spiegel wurde vor und 30 Minuten nach intravenöser Gabe von 200 µg TRH i.v. gemessen. Ein Anstieg der basalen TSH-Werte auf 3,0 - 18,0 µE/ml nach der Stimulation mit TRH wird als eine normale Reaktion gewertet und spricht für eine Euthyreose.

Ein fehlender TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation deutet in der Regel auf eine hyperthyreote Stoffwechsellage hin. Zur Unterscheidung zwischen manifester und präklinischer Hyperthyreose ist die Bestimmung der Schilddrüsenhormonspiegel erforderlich. Ein verminderter TSH-Anstieg kann auf eine beginnende Funktionsänderung in Richtung auf eine Hyperthyreose hindeuten. Deutlich erhöhte TSH-Anstiege nach TRH-Stimulation gehen mit einer Unterfunktion der Schilddrüse einher, wobei nicht zwischen subklinischer oder manifester Hypothyreose unterschieden werden kann. Die Beurteilung des Schweregrades der Hypothyreose wird deshalb aufgrund der Schilddrüsenhormonparameter vorgenommen (24, 73).

2.3.3. Bestimmung des Jodgehalts der Schilddrüse

Der Jodgehalt der Schilddrüse wurde mittels der Schilddrüsenfluoreszenzszintigraphie bestimmt.

Das Verfahren der Schilddrüsenfluoreszenzszintigraphie beruht auf der Röntgenfluoreszenz des inaktiven Jods der Schilddrüse (35, 56, 57).

Dabei wird die Strahlung des Nuklids ^{241}Am zur Anregung des stabilen ^{127}J der Schilddrüse benutzt.

Diese Methode ermöglicht die bildliche Wiedergabe des intrathyreoidalen Jods, ohne daß ein Radio-pharmazeutikum verabreicht werden muß.

Darüber hinaus kann die Konzentration von stabilem Jod im Gewebe quantitativ bestimmt werden. Voraussetzung dafür ist die Kenntnis der Schilddrüsendicke an den Stellen des Organs, die als Meßpunkte dienen.

Die Schilddrüsendicke an den Meßpunkten wird mit Hilfe von Ultraschallschnittbildern der Halsweichteile in Höhe der jeweiligen Meßpunkte bestimmt.

Die mittlere Jodkonzentration des Schilddrüsen-
gewebes beträgt 200 - 500 $\mu\text{g } ^{127}\text{J/g}$ Gewebe.

2.3.4. Bestimmung der Schilddrüsenantikörper

Folgende Schilddrüsenantikörper wurden bestimmt:

- Thyreoglobulin-Antikörper
(Normalbereich: Titer negativ)
- Mikrosomale Antikörper
(Normalbereich: Titer unter 1:400)

Die Bestimmung der Thyreoglobulin-Antikörper wurde mittels eines hauseigenen radioimmunologischen Verfahrens (RIA) durchgeführt. Die mikrosomalen Antikörper wurden mittels eines kommerziellen Hämagglutinationstests bestimmt.

2.4. Auswertung

2.4.1. Das Ordnen der Daten

Bedingt durch die besondere Pharmakokinetik von Amiodaron korrelieren die substanzeigenen Effekte, wie oben dargestellt, mit der kumulativen Gesamtdosis, die eingenommen wurde. Dabei spielt die Dauer der Behandlung eine untergeordnete Rolle.

Da in dieser Studie die Wahl der Sättigungs- und der Langzeitdosis von Amiodaron individuell erfolgte, gab es keinen Zeitpunkt während der gesamten Untersuchungsdauer, zu dem für die Gesamtgruppe von 41 Patienten eine einheitliche kumulative Gesamtdosis der Substanz vorlag.

Aus diesem Grund wurden im Hinblick auf die Zusammenhänge zwischen der kumulativen Gesamtdosis und den Effekten der Substanz nicht, wie sonst üblich, die Daten in Zeitblöcke geordnet, sondern "kumulative Klassen", je nach erreichter kumulativer Gesamtdosis, gebildet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Zuordnung der kumulativen Gesamtdosen
von Amiodaron zu kumulativen Klassen .

Kumulative Klasse	Kumulative Gesamt- dosis von Amiodaron (g)
0	0
1	0,1-10
2	10-20
3	20-30
4	30-40
5	40-60
6	60-80
7	80-100

Innerhalb der zweiten kumulativen Klasse wurde die Sättigungsphase mit Amiodaron im Mittel bei allen Patienten nach 2 Monaten abgeschlossen. Bedingt durch die darauffolgende Reduktion der Amiodaron-Dosis in der Langzeittherapie wurde die kumulative Klasse 7 mit einer Gesamteinnahme von 70 g der Substanz im Mittel erst nach 12 Monaten der Behandlung erreicht (Abbildung 10).

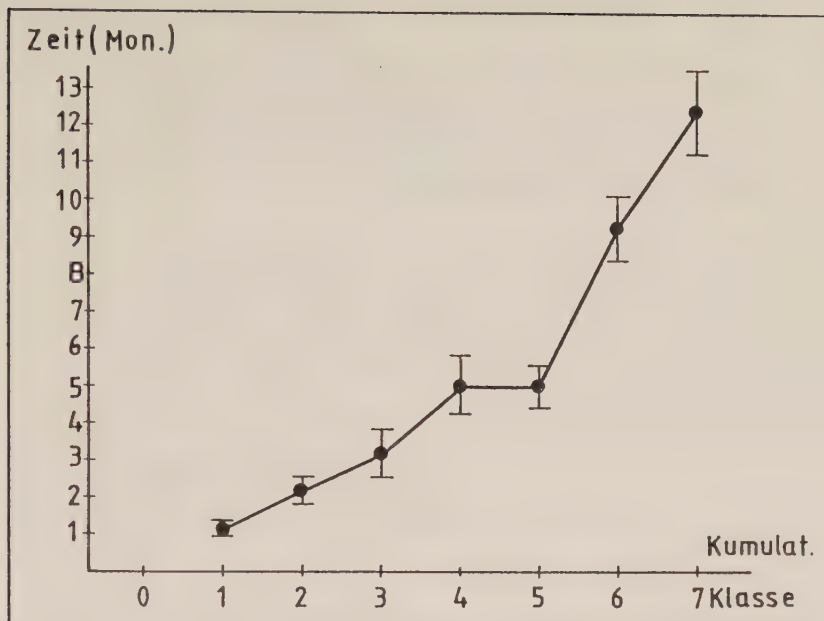


Abb. 10: Korrelation zwischen der kumulativen Klasse von Amiodaron und der Behandlungszeit.

Bei mehreren Meßpunkten innerhalb einer kumulativen Klasse wurde der arithmetische Mittelwert errechnet und der Klasse zugeordnet.

2.4.2. Gruppeneinteilung

Die statistische Auswertung der Schilddrüsenparameter wurde zuerst für die Gesamtgruppe der 41 Amiodaron-Patienten vorgenommen.

Da 23 Patienten eine vorbestehende Grunderkrankung der Schilddrüse hatten (16 eine diffuse und 7 Patienten eine nodose Struma) wurde im weiteren Verlauf der Auswertung die Einteilung in zwei Gruppen vorgenommen: eine Gruppe von 23 Patienten mit Struma sowie eine Gruppe von 18 Patienten ohne Struma.

Weiterhin sollte die Frage beantwortet werden, ob die Ausgangslage der Schilddrüsenfunktion anhand von TRH-Tests beurteilt werden kann und unabhängig von der Grunderkrankung der Schilddrüse einen Einfluß auf den Verlauf der Schilddrüsenparameter unter der Amiodaron-Behandlung hat. Zu diesem Zweck wurde bezüglich der Auswertung zusätzlich auch eine Einteilung der Patienten in solche mit einem normalen TRH-Test sowie solche mit einem supprimierten TRH-Test vor der Behandlung mit Amiodaron vorgenommen. Da ein Teil der Patienten mit einem

normalen Ausgangswert des TRH-Testes im weiteren Verlauf doch supprimierte Werte aufwies, wurde wie folgt eine Einteilung der Patienten in drei Gruppen vorgenommen:

Gruppe 1 (n=18):

Patienten mit einem anfangs normalen TRH-Test, der später im weiteren Verlauf supprimiert wurde.

Gruppe 2 (n=13):

Patienten mit einem anfangs normalen TRH-Test, der im ganzen Verlauf der Studie normal geblieben ist.

Gruppe 3 (n=10):

Patienten mit einem am Anfang und während der ganzen Studie supprimierten TRH-Test.

Was die Verteilung der Patienten mit einer Grunderkrankung der Schilddrüse betrifft, gab es zwischen den drei Gruppen erhebliche Unterschiede (Tabelle 5). So hatten 8 von 10 Patienten der dritten Gruppe eine Struma, die Mehrzahl der Patienten der zweiten Gruppe dagegen war ohne krankhaften Schilddrüsenbefund. In der ersten Gruppe wiesen fast zwei Drittel der Patienten eine Struma auf.

Tabelle 5: Verteilung der Patienten mit Struma
innerhalb der 3 Gruppen mit unterschiedlichen Werten der TRH-Tests.

	Patienten mit Struma	Patienten ohne Struma
Gruppe I	11	7
Gruppe II	4	9
Gruppe III	8	2

2.4.3. Statistische Auswertung

Dem Versuchsplan entsprechend wurde die statistische Auswertung im wesentlichen deskriptiv durchgeführt. Dabei wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler des Mittelwertes bestimmt.

Ziel der statistischen Auswertung war es, die Änderungen der Schilddrüsenparameter unter Amiodaron-Behandlung zu quantifizieren, um so empirische Grundlagen für die Bewertung des Einflusses von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion bereitzustellen.

Als statistische Tests kamen zum Einsatz:

- Wilcoxon-Paardifferenz-Test
(Auswertung der Verläufe der Schilddrüsenparameter)
- Mon-Whitney-U-Test
(Vergleich einzelner Patientengruppen)

Als Signifikanzniveau wurde $p=0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Gesamtgruppe

3.1.1. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte

Das Gesamtthyroxin stieg kontinuierlich während der Amiodaron-Behandlung von $8,2 \pm 0,3$ auf $10,7 \pm 1,0$ $\mu\text{g/dl}$ signifikant in den oberen Grenzbereich an.

Der Gesamt- T_3 -Spiegel fiel innerhalb des Normbereichs von $143,7 \pm 8,5$ auf $99,1 \pm 5,3$ ng/dl signifikant ab. Zum stärksten Abfall der T_3 -Werte kam es innerhalb der ersten 3 kumulativen Klassen (Abb. 11)

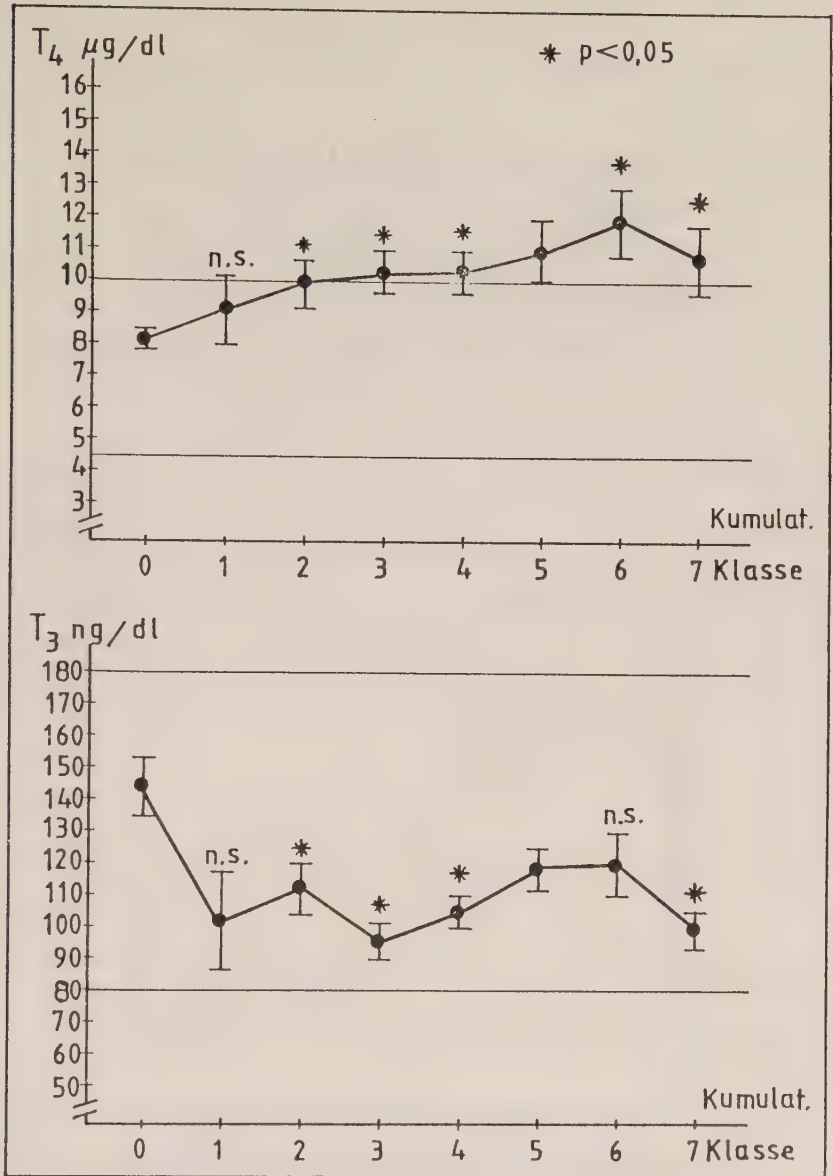


Abb. 11: Änderung von Gesamt-T₄ (Referenzbereich: 4,5-10.0µg/dl) und Gesamt T₃ (Referenzbereich: 80-160 ng/dl) ($\pm$ SEM) unter Amiodaron in der Gesamtgruppe (n=41)

3.1.2. TRH-Test

Die Mittelwerte des TSH-Anstieges nach TRH-Stimulation für die Gesamtgruppe zeigten im Verlauf der Amiodaron-Behandlung keine Tendenz zur Entwicklung einer Suppression oder einer Zunahme der positiven Antwort und blieben die ganze Zeit im Normbereich zum Teil signifikant schwankend um den Ausgangswert von $6,8 \pm 0,8 \mu\text{E/ml}$ (Abb. 12).

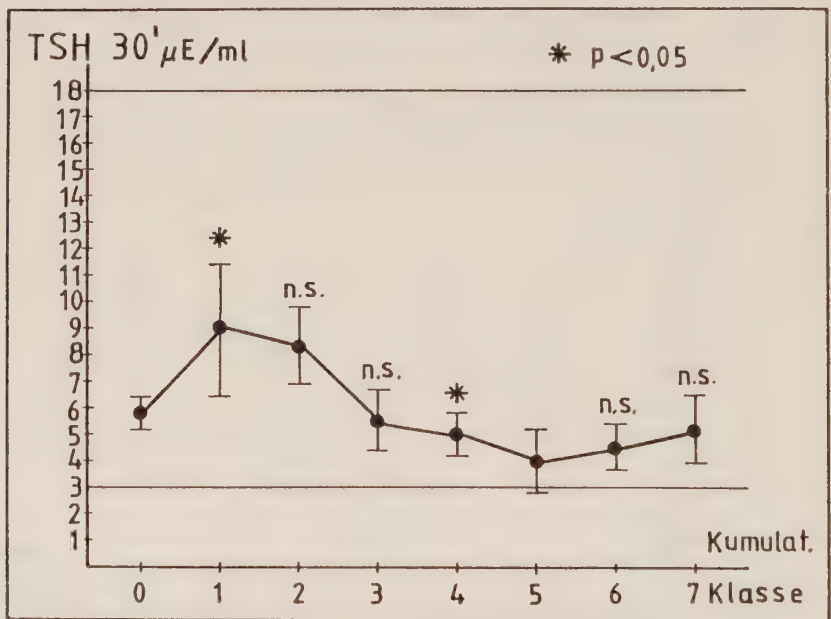


Abb. 12: TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation

(Referenzbereich: $3,0-18,0 \mu\text{E/ml}$)

($\pm$ SEM) unter Amiodaron in der Gesamtgruppe
($n=41$)

3.1.3. Jodgehalt der Schilddrüse

Der intrathyreoidale Jodgehalt stieg im Mittel von 277 ± 54 auf $938 \pm 221 \mu\text{g}^{127}\text{J/g}$ Schilddrüsengewebe. Die Jodkonzentration innerhalb der Schilddrüse vergrößerte sich so am Ende der Beobachtungszeit signifikant auf das 3,4fache (Abb. 13).

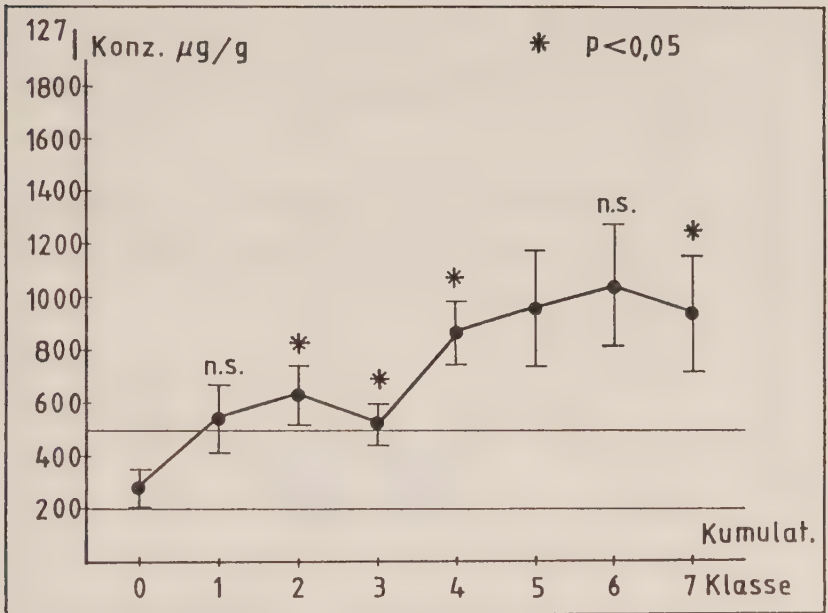


Abb. 13: Intrathyreoidale Jodkonzentration

(Referenzbereich $200-500 \mu\text{g}^{127}\text{J/g}$ Schilddrüsengewebe)($\pm$ SEM) unter Amiodaron in der Gesamtgruppe ($n=41$).

3.2. Patienten mit Struma

3.2.1. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte

Bei 23 Patienten der Gesamtgruppe, die zum Teil eine diffuse ($n=16$) und zum Teil eine knotige ($n=7$) Struma aufwiesen, kam es im Verlauf der Behandlung zum signifikanten Anstieg der T_4 -Werte von $7,7 \pm 0,5 \mu\text{g/dl}$ auf $10,8 \pm 1,3 \mu\text{g/dl}$.

Der Thyroxinspiegel stieg zeitweise auf das doppelte des Ausgangswertes an.

Das Trijodthyronin fiel signifikant von $143,4 \pm 10,1 \text{ ng/dl}$ auf $101,0 \pm 8,0 \text{ ng/dl}$ in den unteren Normbereich ab (Abb. 14).

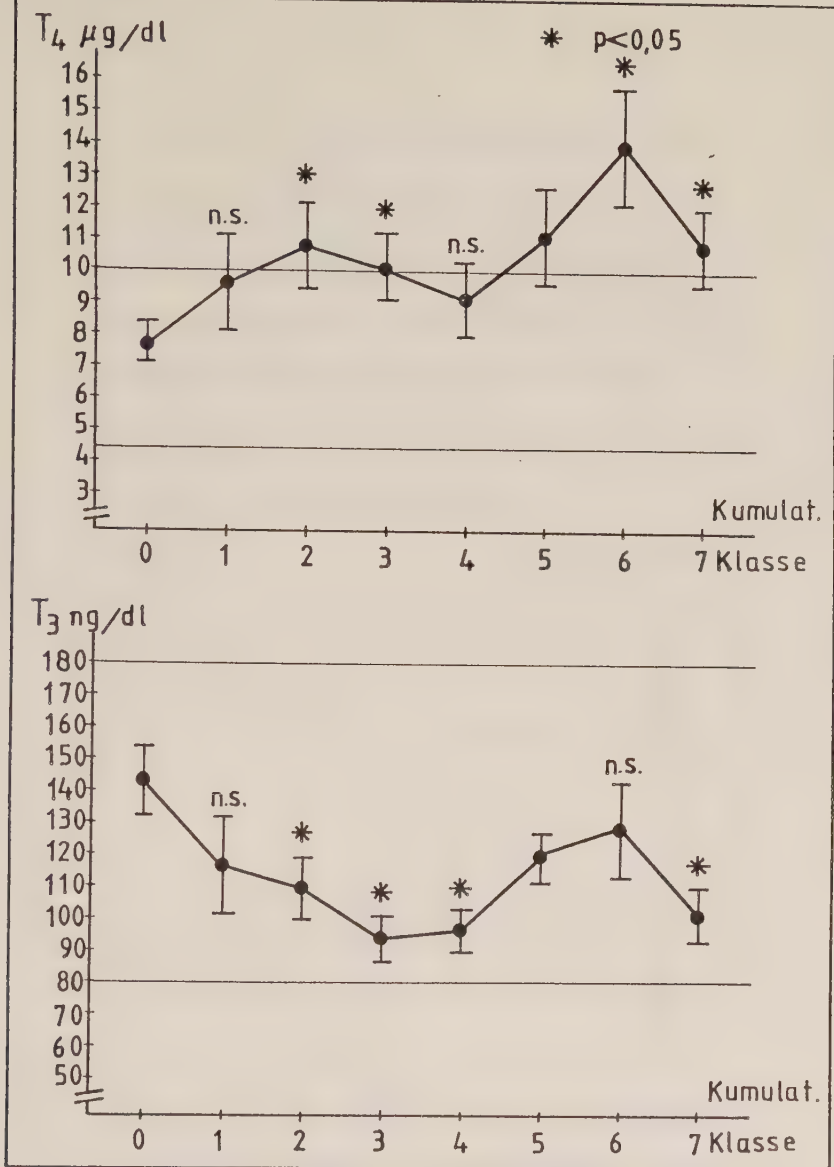


Abb. 14: Verlauf der T_4 - (Referenzbereich: 4,5-10,0 µg/dl) und T_3 (Referenzbereich: 80-160 ng/dl) -Werte (+ SEM) unter Amiodaron bei Patienten mit Struma (n=23)

3.2.2. TRH-Test

Die TSH-Antwort auf TRH-Stimulation bei Patienten mit Struma lag vor Behandlung mit Amiodaron im unteren Normbereich und blieb während des gesamten Beobachtungszeitraums praktisch unverändert. Die Mittelwerte der TSH-Antwort nach TRH von anfangs $5,2 \pm 0,8 \mu\text{E/ml}$ schwankte im ganzen Verlauf nur geringfügig und nicht signifikant um den Ausgangswert (Abb. 15).

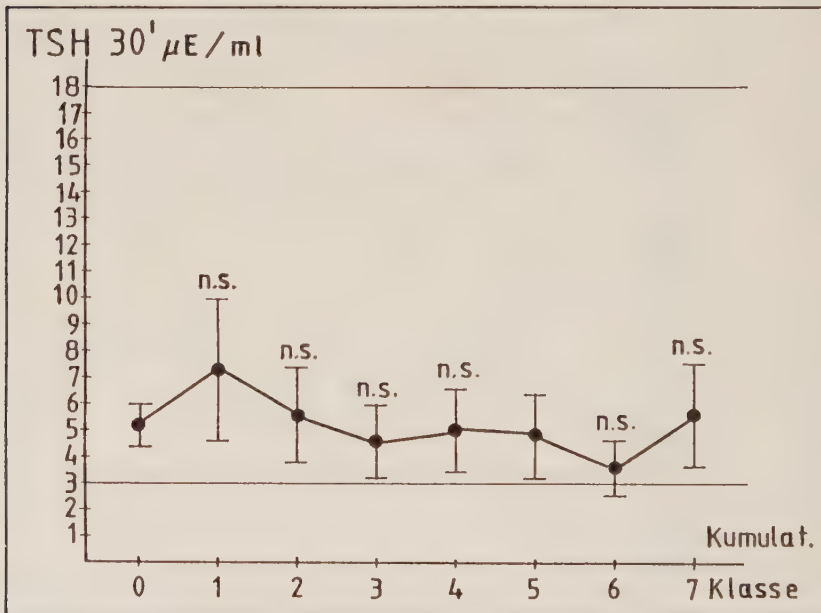


Abb. 15: TRH-Test (TSH-Werte $\pm$ SEM) unter Amiodaron
(Referenzbereich: $3,0-18,0 \mu\text{E/ml}$) bei Patienten
mit Struma ($n=23$)

3.3. Patienten ohne Struma

3.3.1. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte

Das Gesamtthyroxin bei 18 Patienten mit einer gesunden Schilddrüse, das vor Behandlung mit Amiodaron im oberen Normbereich lag, stieg geringfügig über den oberen Normbereich hinaus.

So veränderten sich die Gesamt T_4 -Werte von $8,7 \pm 0,4$ nicht signifikant auf $10,5 \pm 1,9$ $\mu\text{g/dl}$.

Der Mittelwert des Gesamttrijodthyronins fiel innerhalb des Normbereichs von $144,1 \pm 15,1$ auf $95,8 \pm 4,5$ ng/dl nicht signifikant ab (Abb. 16).

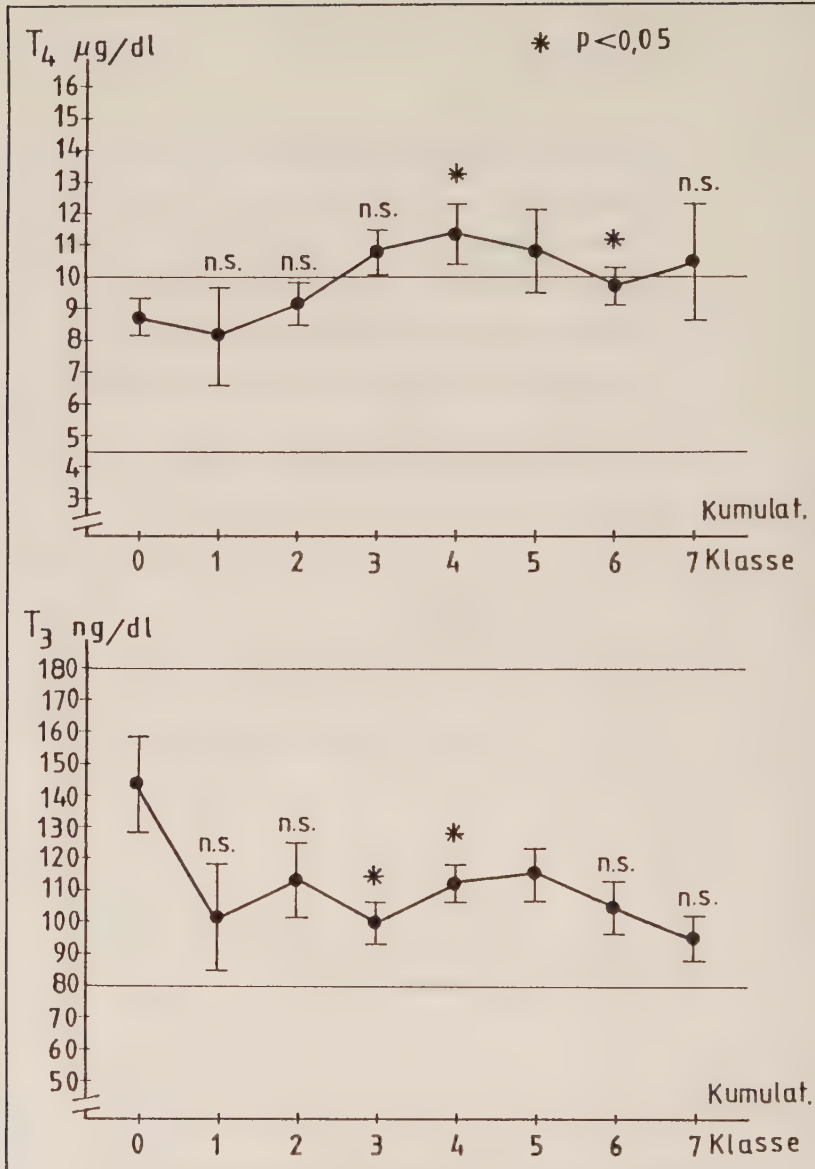


Abb. 16: Verlauf der T_4 (Referenzbereich: 4,5-10,0 $\mu\text{g/dl}$) und T_3 -Werte (Referenzbereich: 80-160 ng/dl) ($\pm$ SEM) unter Amiodaron bei Patienten ohne Struma ($n=41$)

3.3.2. TRH-Test

Die TSH-Sekretion nach TRH-Stimulation bei 18 Patienten ohne Struma fiel von $8,9 \pm 1,3 \mu\text{E}/\text{ml}$ nicht signifikant in den unteren Normbereich auf $4,0 \pm 1,5 \mu\text{E}/\text{ml}$ ab (Abb. 17).

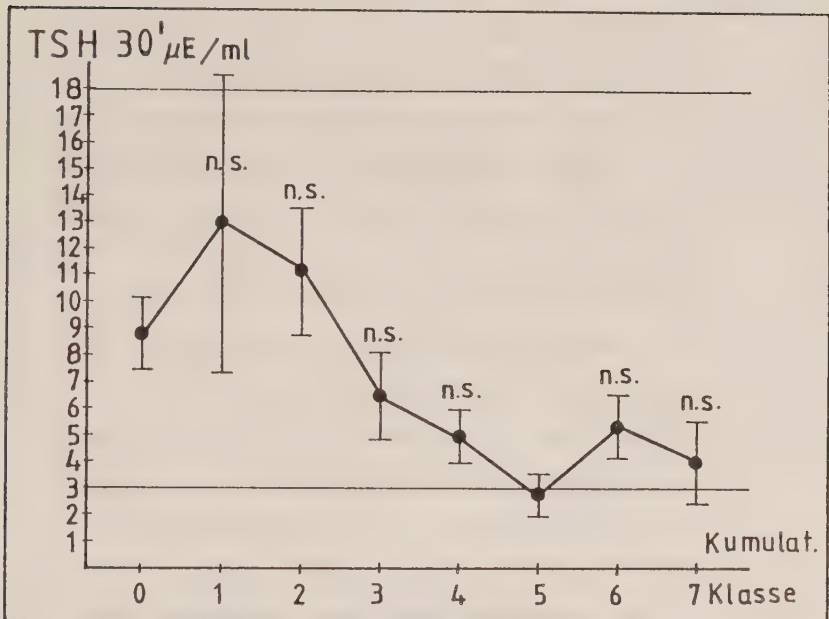


Abb. 17: TRH-Test (TSH-Werte $\pm$ SEM) (Referenzbereich: 3,0 - 18,0 $\mu\text{E}/\text{ml}$) unter Amiodaron bei Patienten ohne Struma (n=18).

3.4. Vergleich zwischen den Patienten mit und und den Patienten ohne Struma

3.4.2. Vergleich der Schilddrüsenhormonpara- meter

Bei den beiden Patientengruppen kam es während der Amiodaron-Behandlung zu einem Anstieg des Gesamtthyroxins über den oberen Normbereich hinaus. Der Anstieg der T_4 -Werte war bei den Patienten mit Struma ausgeprägter und war signifikant auf dem 5%-Niveau. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte aber nicht festgestellt werden.

Die Mittelwerte der T_3 -Konzentration im Serum fielen bei beiden Patientengruppen ähnlich in den unteren Normbereich ab, ohne daß zu irgendeinem Zeitpunkt der Untersuchung einen statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorlag. Daß dennoch in der Gruppe mit Strumaträgern im Unterschied zu den schilddrüsesunden Patienten ein signifikanter Abfall der T_3 -Werte zu verzeichnen war, ist durch die größere Patienten-

zahl dieser Gruppe zu erklären.

3.4.2. Vergleich der Funktionslage der Schilddrüse

Ein Unterschied in der Funktionslage der Schilddrüse zwischen den zwei Patientengruppen bestand vor Behandlung mit Amiodaron. Solange die Patienten mit Struma eine TSH-Sekretion nach TRH-Gabe im unteren Normbereich aufwiesen, war die TSH-Antwort auf TRH bei schilddrüsengesunden Patienten normal-positiv. Bedingt durch den späteren Abfall der TSH-Werte in den unteren Normbereich bei den Patienten ohne Struma, ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Verlaufs des TRH-Testes während der Amiodaron-Behandlung.

3.4.3. Vergleich der intrathyreoidalen Jodkonzentration

In der Gruppe der Patienten mit Struma stieg die mittlere intrathyreoidale Jodkonzentration von 253 ± 43 auf 1168 ± 375 , in der Gruppe der Schilddrüsengesunden von 296 ± 92 auf $732 \pm 252 \mu\text{g } ^{127}\text{J/g}$ Schilddrüsengewebe an (Abb. 18).

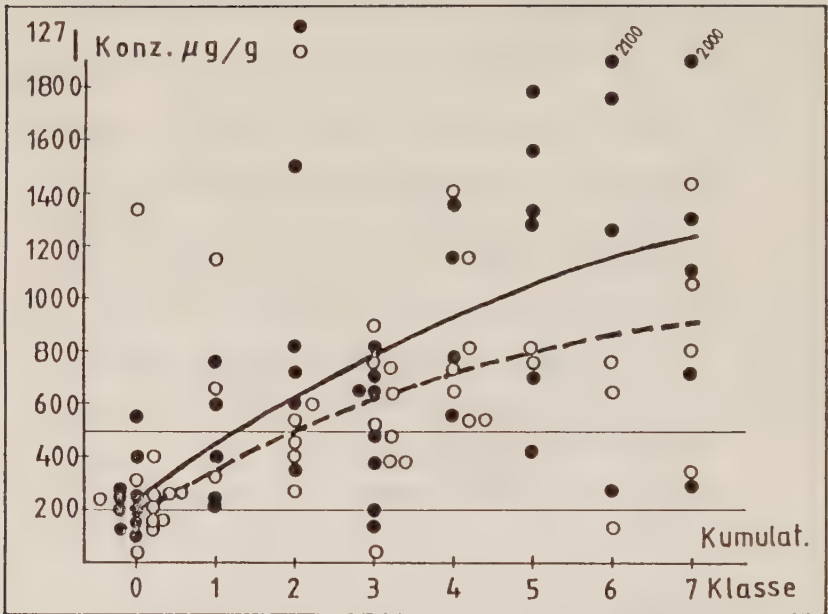


Abb. 18: Mittlere intrathyreoidale Jodkonzentration unter Amiodaron bei Patienten mit Struma sowie bei Schilddrüsengesunden.

- Patienten mit Struma-Einzelwerte
- Schilddrüsengesunde-Einzelwerte
- Patienten mit Struma-mittlere Jodkonz.
- - - Schilddrüsengesunde-mittlere Jodkonz.

3.5. Patienteneinteilung in drei Gruppen hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion vor und während der Amiodaron-Behandlung

Die Gruppeneinteilung wurde wie folgt vorgenommen:

Gruppe 1 (n=18):

Patienten mit einem anfangs normalen TRH-Test, der später im weiteren Verlauf supprimiert wurde.

Gruppe 2 (n=13):

Patienten mit einem anfangs normalen TRH-Test, der im ganzen Verlauf der Studie normal geblieben ist.

Gruppe 3 (n=10):

Patienten mit einem am Anfang und während der ganzen Studie supprimierten TRH-Test.

3.5.1. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte in der 1. Gruppe

Der Mittelwert des Gesamtthyroxins stieg schon innerhalb der ersten kumulativen Klasse über den Normbereich hinaus. Der Anstieg des Mittelwertes von $8,1 \pm 0,4$ auf $11,4 \pm 1,8$ $\mu\text{g/dl}$ war in den kumulativen Klassen 3 und 4 signifikant im Vergleich zum Ausgangswert.

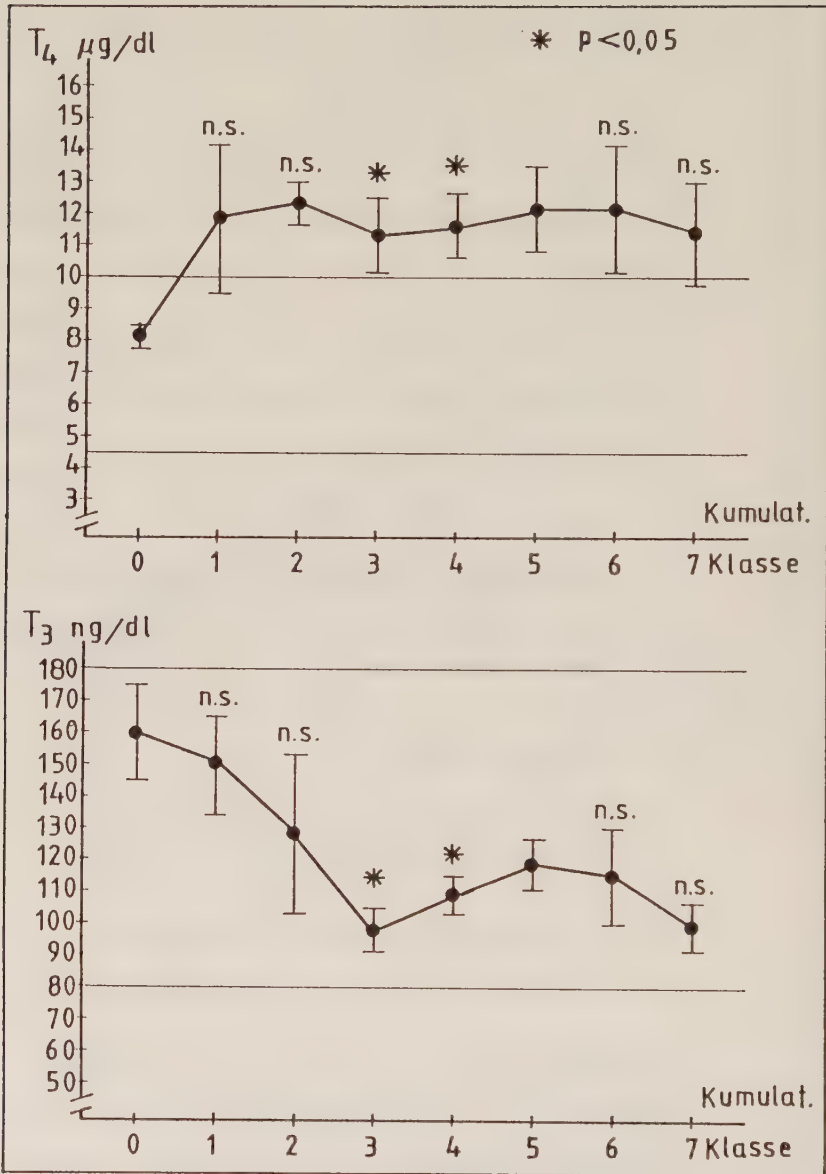


Abb. 19: Verlauf der T_4 - (Referenzbereich: 4,5-10,0 µg/dl) und T_3 -Werte (Referenzbereich: 80-160 ng/dl) ($\pm$ SEM) unter Amiodaron bei Patienten der 1. Gruppe (n=18)

Der Trijodthyroninspiegel fiel innerhalb des Normbereichs von $159,5 \pm 14,7$ ng/dl auf $99,8 \pm 7,0$ ng/dl ab. In der kumulativen Klasse 3 und 4 war der Abfall des Trijodthyroninspiegels signifikant im Vergleich zum Ausgangswert (Abb. 19).

3.5.2. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte in der 2. Gruppe

Bei Patienten der 2. Gruppe kam es nach einem vorübergehenden Abfall unter der Behandlung mit Amiodaron zu einem signifikanten Anstieg der T_4 -Mittelwerte innerhalb des Normbereiches von $8,1 \pm 0,6$ auf $9,5 \pm 2,2$ µg/dl in der kumulativen Klasse 7.

Das Gesamttrijodthyronin fiel innerhalb des Normbereiches geringfügig und nicht signifikant von $117,3 \pm 9,5$ auf $93,1 \pm 11,3$ ng/dl ab (Abb. 20).

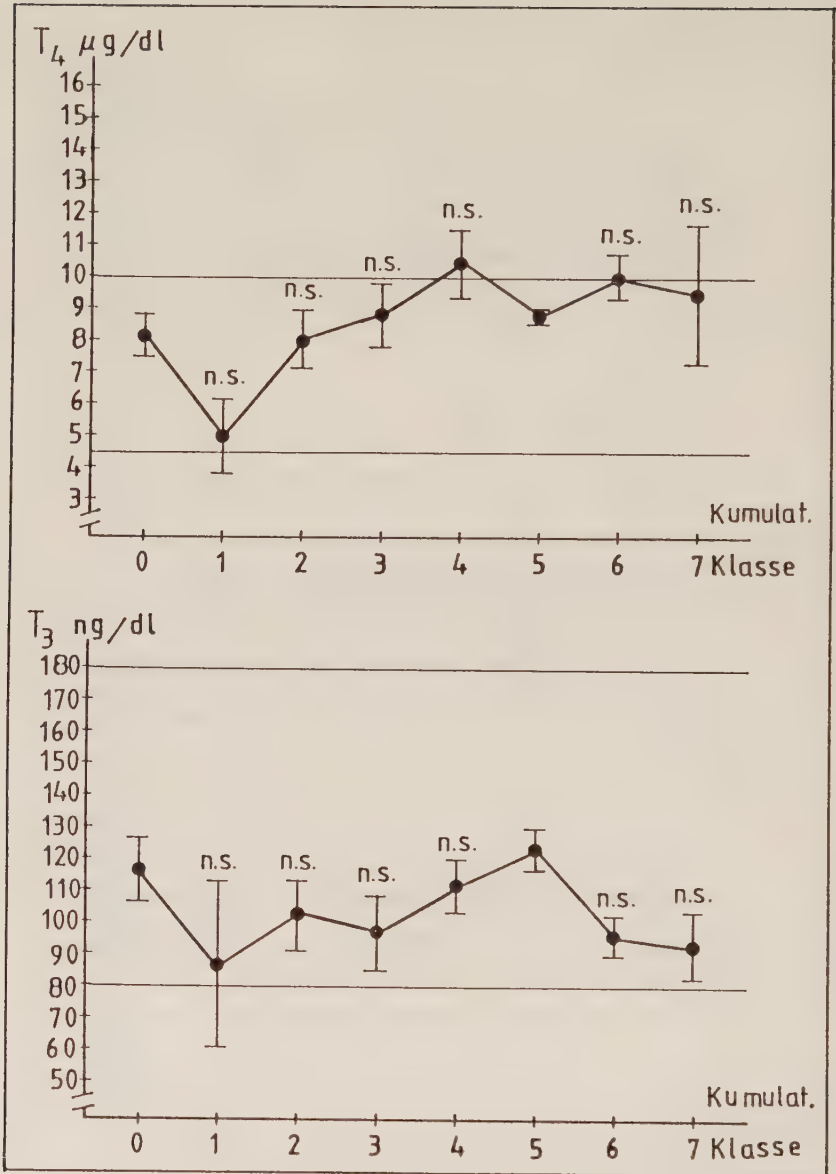


Abb. 20: Verlauf der T_4 - (Referenzbereich: 4,5-10,0 µg/dl) und T_3 -Werte (Referenzbereich: 80-160 ng/dl) (+ SEM) unter Amiodaron bei Patienten der 2. Gruppe (n=13).

3.5.3. Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte in der 3. Gruppe

Der T_4 -Mittelwert schwankte bei der 3. Gruppe während der Behandlung um den oberen Normbereich und stieg insgesamt nicht signifikant von $8,4 \pm 1,0$ auf $10,9 \pm 1,7$ $\mu\text{g/dl}$ an.

Der T_3 -Mittelwert fiel innerhalb der ersten 4 kumulativen Klassen kontinuierlich und signifikant von $150,5 \pm 17,0$ auf $89,0 \pm 7,3$ ng/dl ab, erhöhte sich aber im weiteren Verlauf der Behandlung auf $103,3 \pm 10,7$ ng/dl (nicht signifikanter Unterschied zum Ausgangswert) (Abb. 21).

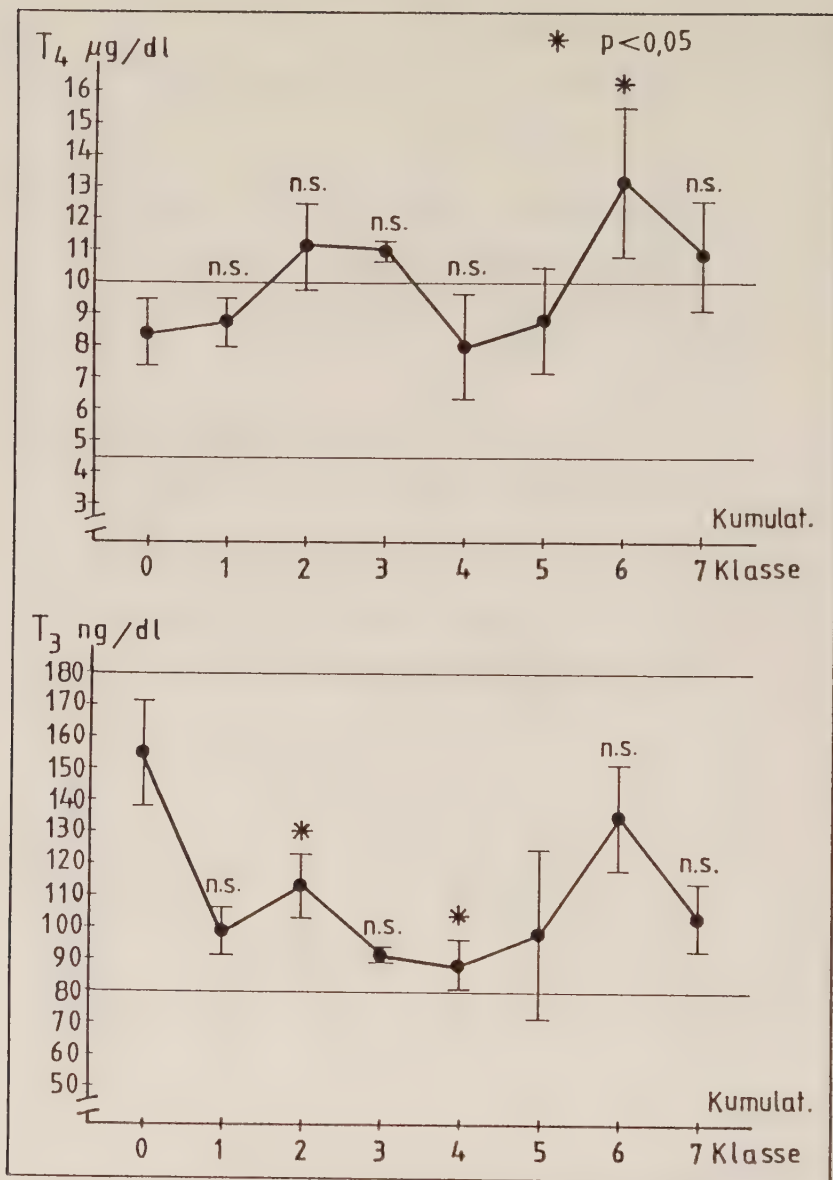


Abb. 21: Verlauf der T₄- (Referenzbereich: 4,5-10 µg/dl) und T₃-Werte (Referenzbereich: 80-160 ng/dl) ($\pm$ SEM) unter Amiodaron bei Patienten der 3. Gruppe (n=10)

unter der Amiodaron-Behandlung nach einem anfänglichen nicht signifikanten Anstieg in den oberen Normbereich im Vergleich zu dem Ausgangswert nur geringfügig und nicht signifikant auf $10,6 \pm 3,1 \mu\text{E/ml}$ (Abb. 22).

Die Gruppe 3, bei der vor Behandlung ein supprimierter TRH-Test feststellbar war, zeigte ebenso wie die 2. Patientengruppe einen vorübergehenden anfänglichen Anstieg der TSH-Sekretion. Im weiteren Verlauf der Behandlung blieb der TRH-Test supprimiert. Der Mittelwert der TSH-Sekretion nach TRH-Stimulation stieg so von anfangs $1,7 \pm 0,2$ im Laufe der Behandlung geringfügig und nicht signifikant auf $3,1 \pm 1,0 \mu\text{E/ml}$ an (Abb. 22)

3.5.5. Intrathyreoidaler Jodgehalt in allen 3 Gruppen

Der mittlere Jodgehalt der Schilddrüse betrug vor Behandlung bei der ersten Patientengruppe

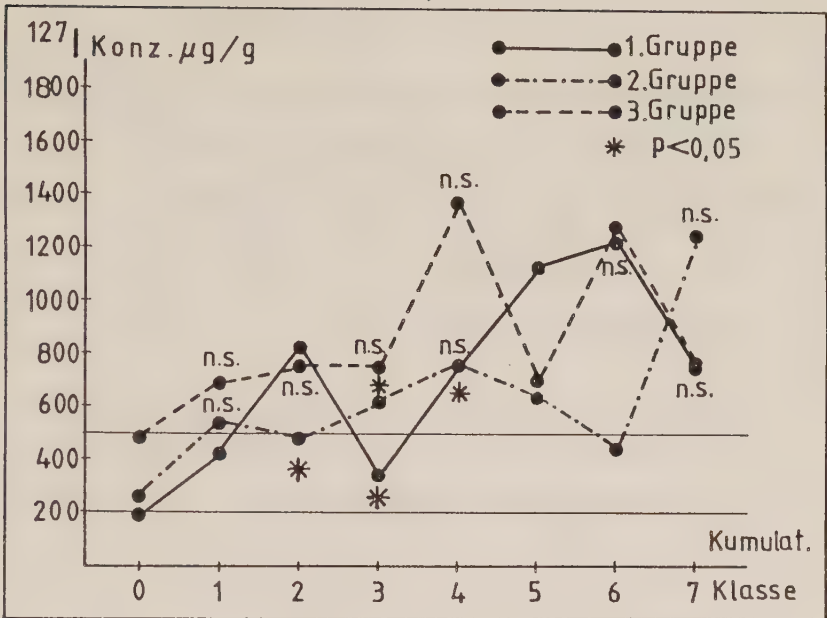


Abb. 23: Verlauf der intrathyreoidalen Jodkonzentration in allen 3 Gruppen unter Amiodaron-Behandlung.

197 ± 32 und bei der zweiten Gruppe $248 \pm 41 \mu\text{g}$ $^{127}\text{J/g}$ Schilddrüsengewebe. Die erste und die zweite Patientengruppe wies somit vor Behandlung mit Amiodaron eine mittlere intrathyreoidale Jodkonzentration eng um den unteren Grenzwert auf (Abb. 23).

Während der Behandlung stieg der Jodgehalt der ersten Gruppe auf 753 ± 250 und der zweiten Gruppe auf $1246 \pm 490 \mu\text{g } ^{127}\text{J/g}$ Schilddrüsengewebe an.

Bei der dritten Patientengruppe befand sich die intrathyreoidale Jodkonzentration vor Behandlung mit $486 \pm 226 \mu\text{g } ^{127}\text{J/g}$ Schilddrüsengewebe an der oberen Normgrenze und stieg unter der Behandlung mit Amiodaron auf $773 \pm 530 \mu\text{g } ^{127}\text{J/g}$ Schilddrüsengewebe an (Abb. 23).

3.5.6. Gruppenvergleich der Schilddrüsenhormonparameter, der Schilddrüsenfunktion sowie des intrathyreoidalen Jodgehalts

Bei allen 3 Gruppen kam es unter der Behandlung mit Amiodaron zum Anstieg des Gesamtthyroxin. Der Anstieg war in der zweiten Gruppe am geringsten ausgeprägt. Signifikante Unterschiede im Gesamtverlauf der T_4 -Werte zwischen den einzelnen Gruppen gab es jedoch nicht (Tab. 6).

Im Gesamtverlauf der T_3 -Werte gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Bei allen Patienten kam es unter der Amiodaron-Behandlung zum Abfall des Gesamttrijodthyronins in den unteren Normbereich. Am geringsten war der Abfall der Werte in der zweiten Patientengruppe ausgeprägt.

Tabelle 6: Unterschiede im Verlauf der T_4 - und T_3 -Werte sowie der TRH-Tests zwischen den drei Patientengruppen.
Ergebnisse der Signifikanzprüfung.

A. Gruppe 1 gegen Gruppe 2:

	Kumulative Klasse:						
	1	2	3	4	5	6	7
T_4	n.s.	$p<0,05$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
T_3	n.s.	n.s.	$p<0,05$	n.s.	$p<0,05$	n.s.	n.s.
TSH 30'	n.s.	$p<0,05$	$p<0,05$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

B. Gruppe 1 gegen Gruppe 3:

	Kumulative Klasse:						
	1	2	3	4	5	6	7
T_4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
T_3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
TSH 30'	n.s.	n.s.	$p<0,05$	$p<0,05$	n.s.	$p<0,05$	$p<0,05$

C. Gruppe 2 gegen Gruppe 3:

	Kumulative Klasse:						
	1	2	3	4	5	6	7
T_4	n.s.	$p<0,05$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
T_3	n.s.	n.s.	n.s.	$p<0,05$	n.s.	n.s.	n.s.
TSH 30'	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

TSH 30' = TSH-Sekretion 30 Minuten nach Gabe von TRH

n.s. = nicht signifikant

Alle drei Gruppen zeigten bezüglich der TSH-Sekretion nach Gabe von TRH Unterschiede vor und während der Behandlung mit Amiodaron. Anhand dieser Unterschiede wurde auch die Gruppeneinteilung vorgenommen. Sowohl bei der zweiten als auch bei der 3. Gruppe hatte sich der TRH-Test während der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert nicht signifikant geändert. Der Kurvenverlauf der Mittelwerte der TSH-Sekretion nach TRH ist für beide Gruppen ähnlich und zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Kurve der Mittelwerte in der 3. Gruppe verläuft aber auf einem wesentlich niedrigeren Niveau und bleibt fast die ganze Behandlungszeit im supprimierten Bereich.

Ein signifikanter Unterschied im Verlauf der TRH-Tests besteht zwischen der ersten und dritten Gruppe (Tab. 6) . Die erste Gruppe war die einzige in der es unter der Behandlung mit Amiodaron zum signifikanten Abfall der TSH-Sekretion nach TRH-Gabe gekommen ist.

Der Anstieg der intrathyreoidalen Jodkonzentration (bis auf das fünffache vom Ausgangswert) war am stärksten in der zweiten Patientengruppe ausgeprägt. Dem vergleichbar stieg die intrathyreoida-

le Jodkonzentration in der ersten Gruppe während der Amiodaron-Behandlung auf das fast vierfache des Ausgangswertes. In den beiden Gruppen liegen die Ausgangswerte im unteren Normbereich.

Bei der dritten Patientengruppe war mit über 50 % vom Ausgangswert der geringste Anstieg des Jodgehalts der Schilddrüse zu verzeichnen.

3.6. Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen von T_4 und der basalen TSH-Spiegel sowie der TSH-Spiegel nach Gabe von TRH für die Gesamtgruppe

Eine signifikante negative Korrelation zwischen den Konzentrationen des Gesamtthyroxins und der basalen TSH-Sekretion (Abb. 24) sowie zwischen den Konzentrationen des Gesamtthyroxins und der TSH-Sekretion nach TRH-Gabe (Abb. 25) konnte für das Gesamtkollektiv gefunden werden.

Keine Korrelation bestand zwischen den Konzentrationen des Gesamttrijodthyronins und der basalen TSH-Spiegel sowie der TSH-Antwort nach TRH-Stimulation.

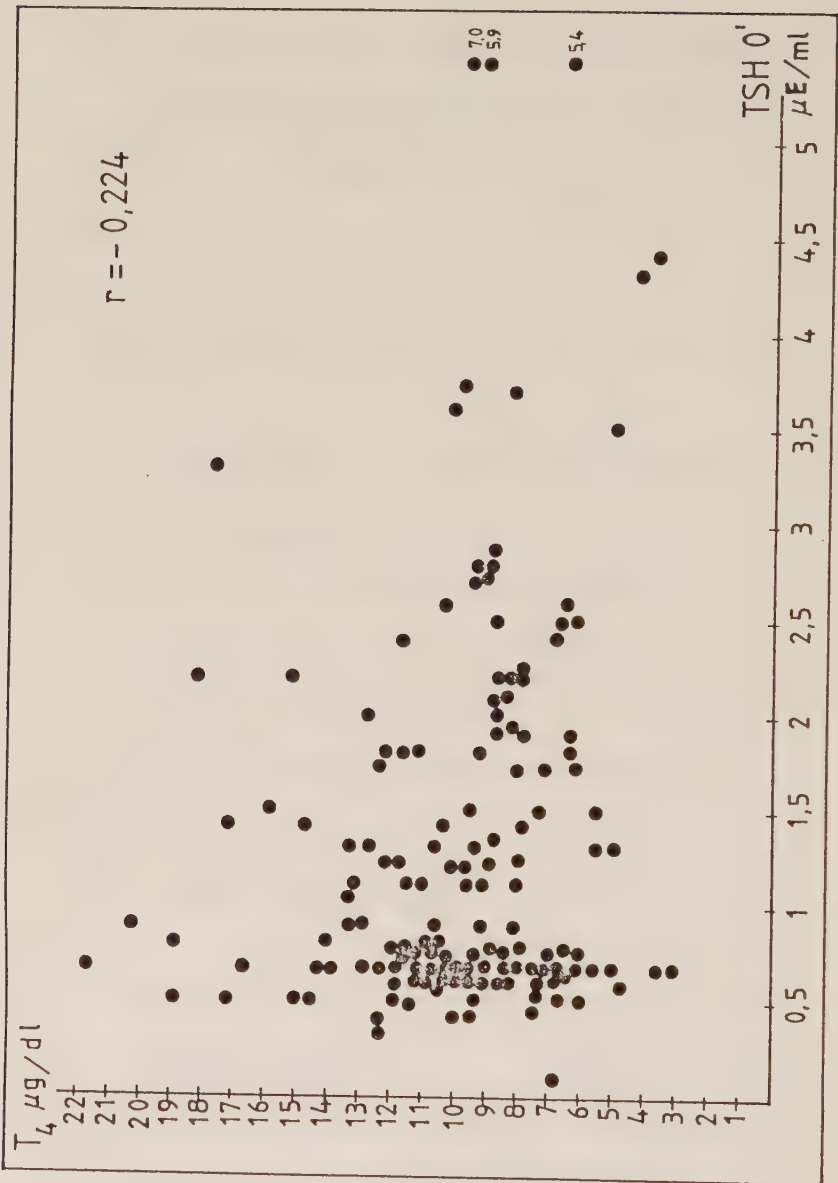


Abb. 24: Korrelation zwischen den Serum-Konzentrationen von T_4 und der basalen TSH-Sekretion

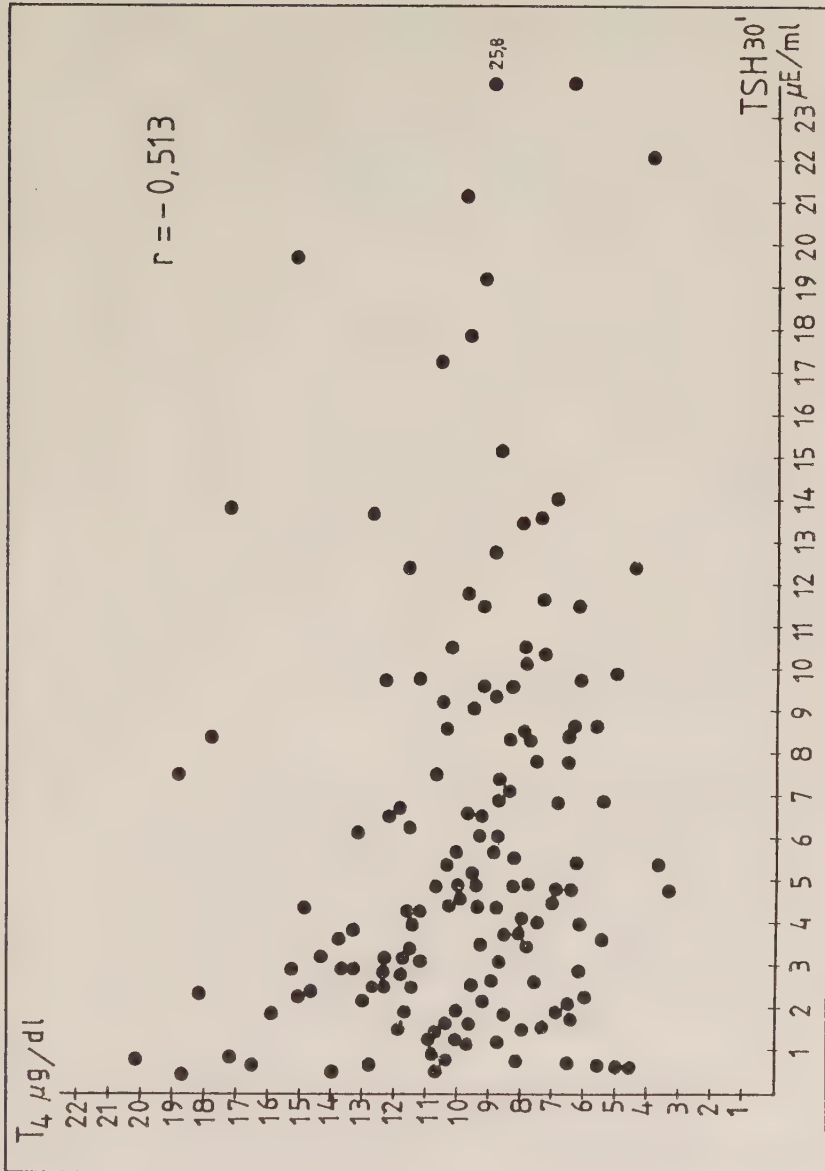


Abb. 25: Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen von T_4 und der TSH-Sekretion 30 Minuten nach Gabe von TRH,

3.7. Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern

Vor und während der Behandlung mit Amiodaron wurden Thyreoglobulin-Antikörper (TgAk) sowie mikrosomale Antikörper (MAK) bestimmt.

Bei keinem der Patienten entwickelten sich unter der Behandlung positive Titer von TgAK und MAK. Auch bei Patienten, die unter der Amiodaron-Behandlung eine hyperthyreote Stoffwechsellage entwickelt haben, konnten keine erhöhten Titer der Schilddrüsenantikörper festgestellt werden.

3.8. Individuelle Verläufe bei Patienten mit Hyperthyreose

Bei 4 Patienten der Gesamtgruppe (3 Frauen und 1 Mann) entwickelte sich unter der Behandlung mit Amiodaron eine hyperthyreote Stoffwechsellage. Drei der Patienten hatten eine diffuse Struma, bei einer Patientin konnte vor Behandlung mit Amiodaron eine nodöse Struma festgestellt werden.

Drei Patienten konnten hinsichtlich der TSH-Sekretion nach TRH-Gabe in die erste Patientengruppe eingeordnet werden und eine Patientin in die Gruppe 3.

Am schnellsten entwickelte sich die Überfunktion der Schilddrüse bei einer Patientin mit knotiger Struma (3 Monate nach Beginn der Amiodaron-Behandlung) (Abb. 28). Bei den restlichen Patienten konnte die Hyperthyreose nach einem Jahr, zwei Jahren sowie 2 Jahre und 5 Monate nach Beginn der Behandlung mit Amiodaron festgestellt werden (Abb. 27, Abb. 26, Abb. 29).

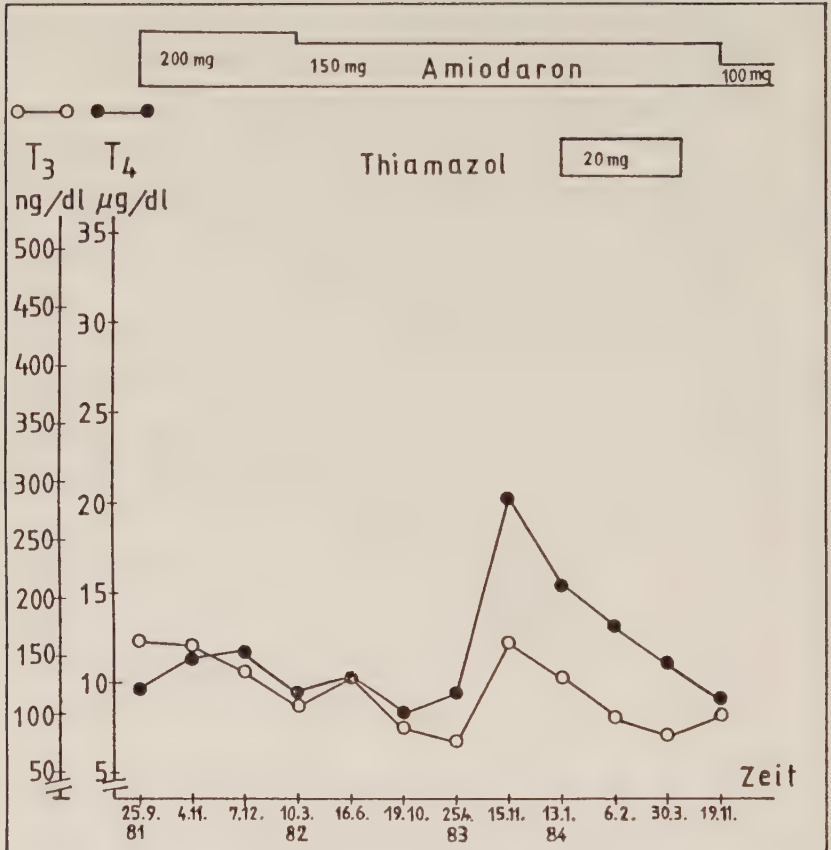


Abb. 26: Verlauf der Hyperthyreose bei einem Patienten mit Struma diffusa Grad I, der hinsichtlich der Funktionslage der Schilddrüse der ersten Patientengruppe zugeordnet wurde. Die Hyperthyreose entwickelte sich nach einer mehr als zweijährigen Behandlung mit Amiodaron.

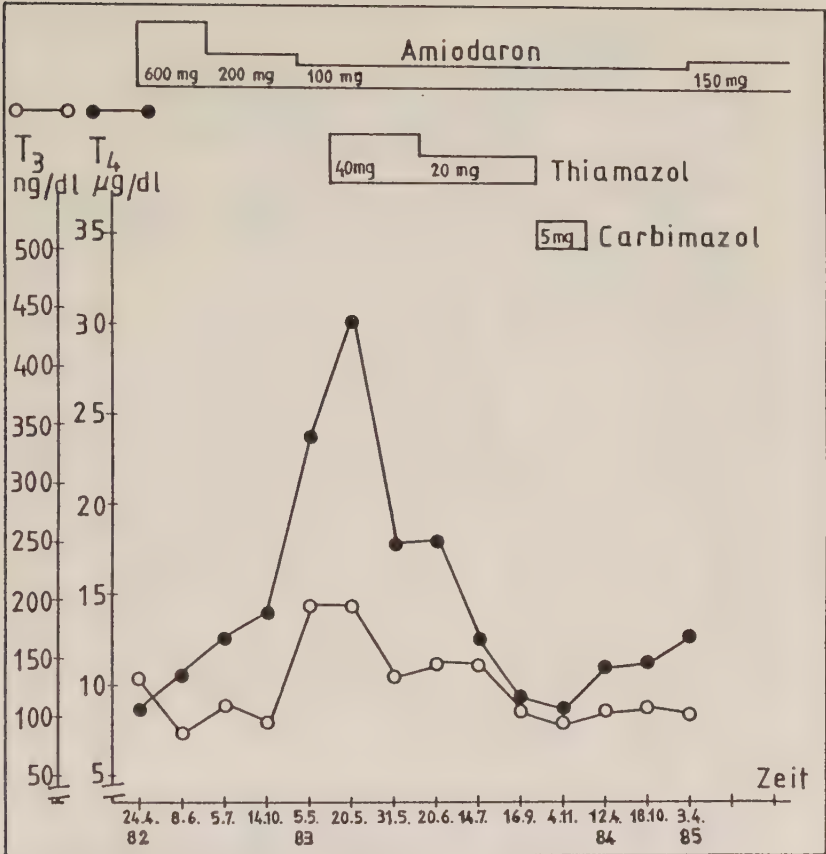


Abb. 27: Verlauf der Hyperthyreose bei einer weiteren Patientin der Gruppe 1, die vor Behandlung mit Amiodaron eine diffuse Struma aufwies. Die hyperthyreote Stoffwechsellage entwickelte sich nach einer einjährigen Behandlung mit Amiodaron.

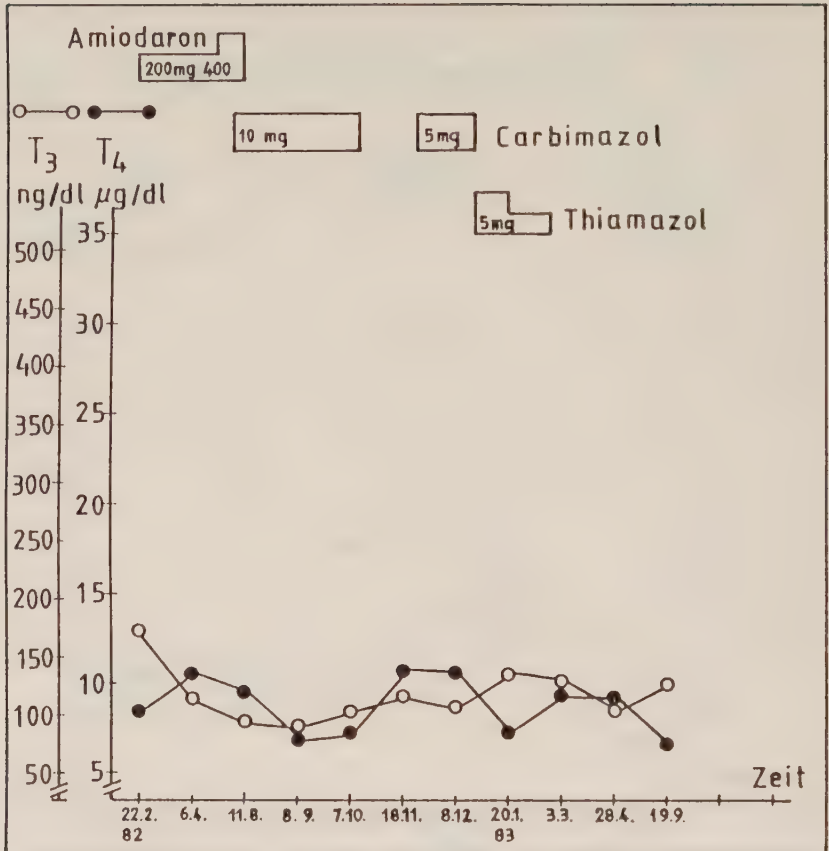


Abb. 28: Verlauf der Hyperthyreose bei einer weiteren Patientin der ersten Gruppe, bei der vor Behandlung mit Amiodaron eine nodöse Struma diagnostiziert wurde. Die Hyperthyreose trat nach 3 Monaten Amiodaron-Behandlung auf.

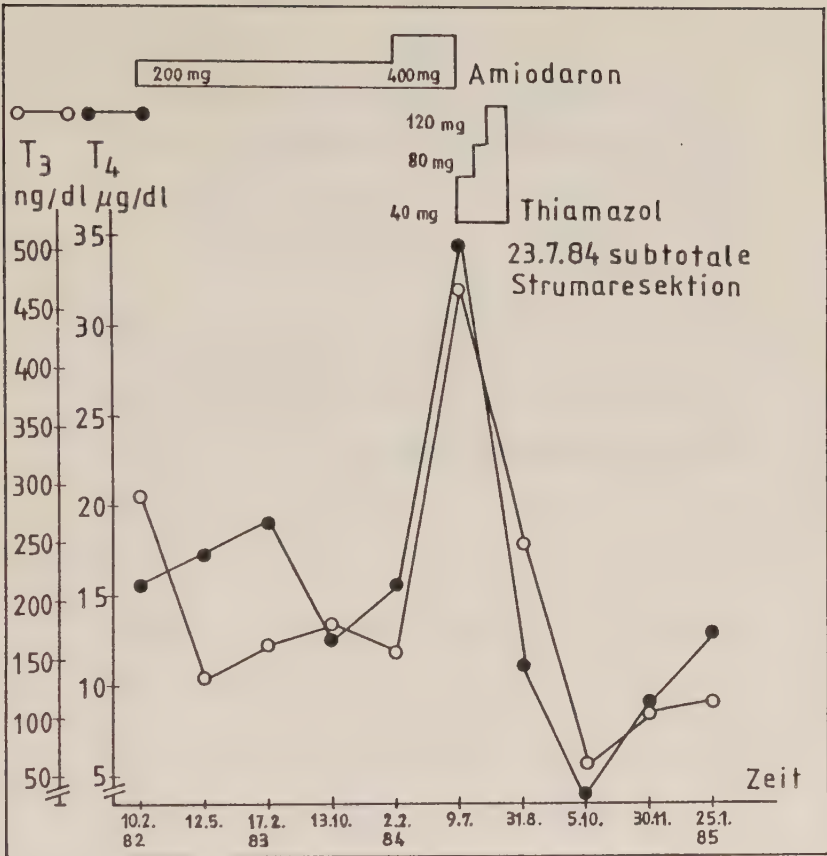


Abb. 29: Verlauf der Hyperthyreose bei einem Patienten der Gruppe 3, bei dem vor Amiodaron-Behandlung eine Struma diffusa Gr. II diagnostiziert wurde. Die hyperthyreote Stoffwechsellaage entwickelte sich nach 2 Jahren und 5 Monaten der Behandlung mit Amiodaron.

Nach Absetzen von Amiodaron und Einleiten der thyreostatischen Behandlung konnte bei 2 Patienten eine euthyreote Stoffwechsellaage wiederhergestellt werden. Bei den restlichen 2 Patienten wurde die Amiodaron-Behandlung beibehalten und die Schilddrüsenfunktion mittels temporärer Gabe von Thyreostatika normalisiert.

Keiner der oben beschriebenen Patienten entwickelte im Laufe der Amiodaron-Behandlung erhöhte Titer der Schilddrüsenantikörper.

D. DISKUSSION

1. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur

1.1. Das Patientengut

23 von 41 Patienten unserer Untersuchung wiesen zum Teil eine diffuse (16 Patienten) und zum Teil eine knotige Struma (7 Patienten) auf. Der Anteil der Strumaträger in unserem Patientenkollektiv übertrifft somit die Strumahäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland (33, 44, 77).

Vor allem unterscheidet sich aber das Patientengut dieser Studie von Patienten aus anderen Untersuchungen, die in Ländern gemacht worden sind, in denen kein Jodmangel herrscht. Besonders bei der Beurteilung der Inzidenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen unter Amiodaron muß diese Tatsache vor Augen behalten werden.

1.2. Schilddrüsenhormonparameter

Die eigenen Ergebnisse bestätigen die bekannten Einflüsse von Amiodaron auf die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel (12, 16, 40, 42, 47, 65, 76, 84).

Ein Anstieg der T_4 -Werte über den Normbereich, ohne daß eine Überfunktion der Schilddrüse vorhanden ist, wurde auch von anderen Autoren beschrieben (48, 51, 91). Auch der Abfall der T_3 -Werte innerhalb des Normbereiches korreliert mit den oben genannten Ergebnissen anderer Untersuchungen.

Eine differenziertere Auswertung der Ergebnisse zeigte, daß der Anstieg der T_4 -Werte bei Patienten mit einer Struma ausgeprägter war als bei Patienten mit einer gesunden Schilddrüse. Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen bezüglich der T_4 -Werte bestand jedoch nicht.

Weiterhin war der geringste Anstieg des Gesamtthyroxins in der Gruppe zu verzeichnen, die vor und während der Behandlung einen normalen TRH-Test aufwies. Ein signifikanter Unterschied zu anderen Patientengruppen bestand auch hier nicht.

Die geringsten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen waren im Verlauf der T_3 -Werte festzustellen. Der Abfall des Trijodthyronins war allerdings in der Gruppe der Patienten mit einem normalen TRH-Test vor und während der Amiodaron-Behandlung am geringsten ausgeprägt, da schon vor der Behandlung niedrigere T_3 -Werte vorhanden waren.

Es entsteht der Eindruck, daß es bei Patienten mit einer gesunden Schilddrüse und einem normalen TRH-Test vor und während der Behandlung mit Amiodaron zu weniger intensiven Änderungen im peripheren Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone kommt. Die Unterschiede diesbezüglich zu den restlichen Patientengruppen sind aber nicht statistisch signifikant auf dem 5%-Niveau.

1.3. TRH-Test

28 von 41 Patienten hatten während der Behandlung mit Amiodaron einen supprimierten TRH-Test. 10 Patienten der 3. Gruppe wiesen schon vor der Behandlung eine supprimierte TSH-Sekretion nach TRH-Gabe auf.

Über einen supprimierten TRH-Test während der Amiodaron-Behandlung ohne klinisch manifeste Hyperthyreose wurde in der Literatur mehrmals berichtet (8, 26, 75, 81).

Allerdings zeigte in verschiedenen Untersuchungen ein unterschiedlich hoher Prozentsatz der Patienten eine derartige Änderung der Funktionstests der Schilddrüse.

Eine einheitliche Änderung des Mittelwertes der TSH-Sekretion nach TRH-Gabe konnte für die Gesamtgruppe dieser Untersuchung nicht gefunden werden.

Eindeutige Verläufe konnten erst festgestellt werden, nachdem die Patienten nach verschiedenen Kriterien in Gruppen unterteilt wurden.

So gab es diesbezüglich vor allem Unterschiede zwischen den schilddrüsengesunden Patienten und den Patienten mit einer Struma. Während die Patienten mit einer Struma vor und während der Behandlung mit Amiodaron eine TSH-Sekretion nach TRH-Gabe im unteren Normbereich aufwiesen, war bei Patienten ohne Struma der TRH-Test vor Behandlung normal positiv und fiel im Verlauf der Behandlung signifikant in den unteren Normbereich ab.

Noch deutlichere Unterschiede brachte die Unterteilung in Patientengruppen je nach Ausgangslage der Funktionstests der Schilddrüse. Je größer die Zahl der Strumapatienten pro Gruppe war, desto stärker ausgeprägt wurde die Tendenz zur Suppression der TRH-Sekretion nach TRH-Gabe.

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Schilddrüsenfunktion, bei Patienten mit Struma häufiger unabhängig von der physiologischen Regulation durch das hypothalamisch-hypophysäre System geworden ist. Darin ist auch ein Hinweis auf häufigeres Vorhandensein autonomer Bezirke in der Schilddrüse dieser Patienten zu sehen.

Pickardt und Mitarbeiter fanden schon nach einmaliger Jodinkorporation bei Patienten aus dem bayerischen Jodmangelgebiet sowohl bei schilddrüsengesunden, als auch bei Strumaträgern nach 2 Wochen eine signifikante Abnahme der TSH-Sekretion nach TRH-Gabe innerhalb des Normbereichs (80).

1.4. Jodgehalt der Schilddrüse

Die mittlere Jodkonzentration innerhalb der Schilddrüse stieg für die Gesamtgruppe von einem Ausgangswert oberhalb der unteren Normgrenze auf das 3,4fache an.

Patienten mit Struma unterschieden sich von schilddrüsengesunden Patienten nicht wesentlich bezüglich der intrathyreoidalen Jodkonzentration vor Behandlung mit Amiodaron - beide lagen im unteren Drittel des Normbereiches. Während der Amiodaron-Behandlung kam es bei Strumaträgern zu einem stärkeren Anstieg der intrathyreoidalen Jodkonzentration.

Bei der Einteilung der Patienten in Gruppen bezüglich der Funktionslage der Schilddrüse vor und während der Behandlung mit Amiodaron fiel auf, daß Patienten mit einer normalen TSH-Antwort nach TRH vor Behandlung (1. und 2. Gruppe) eine intrathyreoidale Jodkonzentration eng um den unteren Grenzwert und Patienten mit einem supprimierten TRH-Test vor Behandlung (3. Gruppe) einen wesentlich höheren Ausgangswert der intrathyreoidalen Jodkonzentration um die obere Normgrenze aufwiesen. Die Frage nach vorausgegangener exogenen Jodbelastung ist dabei nicht in allen Fällen zu beantworten. Im Verlauf der Behandlung stieg der Jodgehalt der Schilddrüse bei den ersten 2 Gruppen wesentlich stärker als bei der dritten Gruppe an.

Die oben geschilderten Ergebnisse stimmen nur teilweise mit allgemeinen Daten aus der Literatur überein. Während Leissner und Mitarbeiter (57, 80) bei schilddrüsengesunden Patienten aus dem bayerischen Jodmangelgebiet eine signifikant höhere intrathyreoidale Jodkonzentration (im oberen Normbereich) als bei Strumaträgern (unterer Normbereich) fanden, konnte in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den vergleichbaren Patientengruppen vor Amiodaron-Behandlung gefunden werden. Ein hoher Jodgehalt

der Schilddrüse vor der Amiodaron-Behandlung konnte lediglich bei den Patienten gefunden werden, die vor und während der Behandlung einen supprimierten TRH-Test aufwiesen und gleichzeitig zum größten Teil (8 von 10) Strumaträger waren.

1.5. Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen von T_4 und der basalen TSH-Sekretion sowie der TSH-Sekretion nach Gabe von TRH.

Unsere Ergebnisse bestätigten die von mehreren Autoren sowohl im Tierexperiment (71) als auch in der klinischen Anwendung von Amiodaron (18, 111, 112) gefundene inverse Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen des Gesamtthyroxins und der basalen TSH-Sekretion sowie der TSH-Sekretion nach Gabe von TRH. Diese inverse Korrelation konnte für das Gesamtkollektiv von 41 Patienten gefunden werden.

Nicht beantwortet ist die Frage, ob die inverse Korrelation zwischen den Konzentrationen von T_4 im Serum und der TSH-Ausscheidung auch als Ursache angesehen werden kann für den so oft supprimierten TRH-Test der Amiodaron-Patienten bei normaler Schilddrüsenfunktion.

Da Amiodaron die Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin hemmt, und bei allen Patienten zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten Anstieg

der T_4 -Werte im Serum führt, dürfte die Suppression der TSH-Ausscheidung nach TRH-Gabe ein sekundärer Effekt des Thyroxin-Anstiegs sein, ohne daß sie die Funktionslage der Schilddrüse widerspiegelt.

1.6. Schilddrüsenantikörper

In früheren Untersuchungen (2, 61, 63, 66) wurde über einen erhöhten Titer von Schilddrüsenantikörpern unter der Amiodaron-Behandlung berichtet. Die erhöhten Titer konnten vor allem bei Patienten gefunden werden, die eine zugrundeliegende Schilddrüsenerkrankung aufwiesen sowie bei Patienten, die unter der Behandlung eine Funktionsstörung der Schilddrüse entwickelt haben.

Unsere Ergebnisse konnten diese Berichte nicht bestätigen. Keiner der Patienten entwickelte unter der Amiodaron-Behandlung erhöhte Titer der Thyreoglobulin- sowie der mikrosomalen Antikörper. Erhöhte Titer von Schilddrüsenantikörpern konnten auch nicht bei Patienten mit einer zugrundeliegenden Schilddrüsenerkrankung sowie bei Patienten, die eine Hyperthyreose entwickelt haben, festgestellt werden.

Das relativiert vor allem die Aussage von Monteiro und Mitarbeiter (66), die den Anstieg der mikrosomalen Antikörper bei Amiodaron-Patienten als einen frühen Marker für die Entwicklung einer Schilddrüsenfunktionsstörung werten.

1.7. Schilddrüsenfunktionsstörungen unter der Behandlung

Es gibt zahlreiche Berichte über eine Amiodaron-induzierte Hyperthyreose, die vor allem auf dem Boden einer Struma (besonders Struma nodosa mit Autonomie der Schilddrüse), aber auch bei Patienten mit einer anscheinend normalen Schilddrüse entstehen kann (3, 6, 17, 25, 55, 61, 101). Die Inzidenz der durch Amiodaron ausgelösten Schilddrüsenüberfunktion schwanken von Autor zu Autor erheblich und werden mit 1-10 % angegeben (75, 98, 106). Eine Inzidenzzahl um 10 % wird für endemische Strumagebiete angenommen.

4 von 41 Patienten unserer Studie entwickelten eine hyperthyreote Stoffwechsellage unter der Behandlung mit Amiodaron. Drei dieser Patienten hatten eine diffuse euthyreote Struma vor der Behandlung. Bei einer Patientin bestand als Schilddrüsengrund-

erkrankung eine nodose Struma. Keiner der schilddrüsengesunden Patienten entwickelte unter der Amiodaron-Behandlung eine Funktionsstörung der Schilddrüse. Unsere Ergebnisse bestätigen damit die Inzidenzzahl der Hyperthyreose von ca. 10 % für endemische Strumagebiete.

Über eine Behandlung der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose mit antithyreoidalen Substanzen sowohl nach Absetzen als auch unter Beibehaltung der Amiodaron-Therapie wurde in der Literatur berichtet (75, 88, 89, 106).

Bei zwei von vier unserer Patienten, die eine Hyperthyreose entwickelt haben, konnte eine euthyreote Stoffwechsellage ohne Absetzen der Amiodaron-Behandlung mit einer vorübergehenden Gabe von Thyreostatika wieder erreicht werden (Abbildung 26, 27). Bei den zwei restlichen Patienten wurde die Amiodaron-Behandlung zu diesem Zweck abgesetzt.

Eine Unterfunktion der Schilddrüse wird durch Amiodaron viel seltener als eine Hyperthyreose ausgelöst. Sowohl über den Wirkmechanismus als auch über die Inzidenz der Amiodaron-induzierten Hypothyreose bestehen ungenügende bzw. uneinheitliche Daten (3, 31, 60, 63, 64, 66, 75).

In der von uns verfolgten Untersuchung entwickelte sich bei keinem der Patienten eine hypothyreote Stoffwechsellaage.

2. Einfluß von Amiodaron auf die Schilddrüse sowie Beurteilung der Schilddrüsenfunktion

Anhand von Ergebnissen aus der Literatur und unseren eigenen Ergebnissen läßt sich der Einfluß von Amiodaron auf die Schilddrüse folgendermaßen zusammenfassen:

1. Wie bei anderen jodhaltigen Pharmaka

Kommt es unter der Amiodaron-Behandlung zu einer massiven Überschwemmung des Körpers mit freigesetztem Jod. Durch die Autoregulation der Jodaufnahme kann sich die Schilddrüse an die erhöhte Jodkonzentration im Serum anpassen : die Jodclearance wird massiv gesenkt. Es kann aber auch in unterschiedlichem Maße zu einer Störung der Schilddrüsenfunktion kommen.

2. Durch Hemmung der peripheren Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin kommt es zu einem für die Amiodaron-Behandlung typischen Anstieg der T_4 -Werte im Serum um im Mittel 20 % sowie zum Abfall der T_3 -Werte in den unteren Normbereich.

3. Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer kompletten Suppression der TSH-Sekretion nach Gabe von TRH, ohne daß klinisch eine hyperthyreote Stoffwechsellaage besteht.

Ein Teil der Patienten (4 von 41 in unserem Patientengut) entwickelt unter der Behandlung eine Hyperthyreose.

Bei der Beurteilung der Schilddrüsenfunktion unter der Amiodaron-Behandlung müssen die obengenannten substanzspezifischen Effekte auf die Schilddrüse berücksichtigt werden. Die Beurteilung der Funktionslage der Schilddrüse ist mittels der T_4 -Werte im Serum sowie mittels des TRH-Testes nicht mehr in gewohnter Weise möglich. Ausschlaggebend für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion dagegen sind die Konzentrationen des Gesamttrijodthyronins im Serum in Zusammenhang mit den Ergebnissen des TRH-Tests.

Bei der Beurteilung des klinischen Bildes einer Hyperthyreose muß auch Rücksicht auf die antiadrenergen Effekte der Substanz genommen werden. Aufgrund der antiadrenergen Wirkung von Amiodaron können die kardialen Zeichen einer Schilddrüsenüberfunktion unterdrückt werden.

3. Störungen der Schilddrüsenfunktion unter Amiodaron sowie deren Behandlung.

Wie oben erläutert, kann es unter der Amiodaron-Behandlung in unterschiedlichem Maße zu einer Funktionsstörung der Schilddrüse kommen.

Die Amiodaron-spezifischen Probleme der Diagnostik dieser Funktionsstörungen wurden diskutiert. Was die Behandlung der Amiodaron-induzierten Funktionsstörungen der Schilddrüse betrifft, zwingt die kardiale Grunderkrankung des Patienten oft zu ungewöhnlichen Lösungen. Bedingt durch die kardiale Grunderkrankung sind die Patienten im Falle des Absetzens der Substanz in unterschiedlichem Maße vom plötzlichen Herztod bedroht, da die Rhythmusstörung auf andere Antiarrhythmika therapierefraktär ist oder andere Antiarrhythmika meist aus hämodynamischen Gründen (negativ inotrope Wirkung) nicht eingesetzt werden können. Ob in solch einem Fall das Beibehalten der Amiodaron-Behandlung unter gleichzeitiger thyreostatischer Therapie bei Hyperthyreose bzw. einer Hormonsubstitution bei Hypothyreose zweckmäßig ist, stellt eine bis heute noch nicht ausreichend beantwortete Frage dar. Daten aus der Literatur

(75, 88, 106) sowie unsere eigenen sprechen dafür, daß die kombinierte Behandlung mit Amiodaron und antithyreoidalen Substanzen möglich ist. Es fehlen diesbezüglich aber noch Langzeitdaten, die vor allem noch die Frage beantworten müssen, ob auch in der Langzeittherapie eine euthyreote Stoffwechsellage erhalten werden kann, ohne daß die Amiodaron-Behandlung abgesetzt werden muß und ohne daß gravierende Nebenwirkungen der antithyreoidalen Substanzen auftreten.

4. Vorraussagbarkeit der Effekte von Amiodaron auf die Schilddrüse

Der Einfluß von Amiodaron auf die peripheren Schilddrüsenhormonparameter ist bei gesunder Schilddrüse regelmäßig und konstant. Aus der Verschiebung der T_4 - und T_3 -Werte, die mit einer euthyreoten Stoffwechsellage einhergehen, lassen sich keine prognostischen Rückschlüsse auf die thyreoidalen Langzeiteffekte der Substanz ziehen.

Ob die nicht signifikanten Unterschiede im Anstieg der T_4 -Werte, die wir zwischen den Patienten mit einer Struma und den Schilddrüsengesunden beobachtet haben, doch relevant sind, ließe sich sicherlich mit Untersuchungen an einer größeren Zahl von Patienten unter Langzeitbedingungen beantworten.

Anders ist es mit dem Einfluß von Amiodaron auf die TSH-Antwort nach Gabe von TRH. Es ist nicht geklärt, inwieweit ein supprimierter TRH-Test im prognostischen Sinne als eine "präklinische Hyperthyreose" gewertet werden soll (103).

Bei 3 von 4 Patienten unserer Untersuchung, die eine Hyperthyreose entwickelt hatten, wurde der anfangs normale TRH-Test im Laufe der Behandlung supprimiert. Der andere Patient wies schon vor Anfang der Behandlung eine supprimierte TSH-Sekretion nach Gabe von TRH auf. Alle vier Patienten hatten außerdem eine Struma mit euthyreoter Funktion als Grunderkrankung, die das Vorhandensein autonom funktionierender Bezirke wahrscheinlich macht. Obwohl Berichte aus der Literatur (8, 26, 75, 103) sowie unsere eigenen Untersuchungen auf eine höhere Inzidenz der Hyperthyreose-Fälle unter den Amiodaron-Patienten mit einem supprimierten TRH-Test hinweisen, kann anhand der bisherigen Daten die prognostische Bedeutung eines supprimierten TRH-Testes unter der Amiodaron-Behandlung für das spätere Auftreten einer manifesten Hyperthyreose noch nicht bewertet werden. Bei Patienten aber, die sowohl eine Grunderkrankung der Schilddrüse (Struma diffusa, besonders Struma nodosa) als auch einen supprimierten TRH-Test aufwiesen, ist eine häufigere Kontrolle der T_3 -Werte

im Serum sowie sorgfältiges Achten auf klinische Zeichen einer Hyperthyreose zu empfehlen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Untersuchung wurde der Einfluß einer Behandlung mit Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion bei 41 Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien geprüft.

Die Schilddrüsenfunktion wurde anhand der Konzentrationen des Gesamtthyroxins und des Gesamttriiodthyronins im Serum sowie den Ergebnissen der TRH-Tests beurteilt. Weiterhin wurden die intrathyreoidale Jodkonzentration gemessen und die Schilddrüsenantikörper bestimmt.

In der Auswertung der Ergebnisse wurden das Vorhandensein einer Struma (23 Patienten) sowie die Ausgangssituation der Schilddrüsenfunktion berücksichtigt.

Bei der Gesamtgruppe von 41 Patienten kam es zur Erhöhung der T_4 -Werte in den oberen sowie zum Abfall der T_3 -Werte in den unteren Normbereich.

28 von 41 Patienten hatten während der Behandlung mit Amiodaron einen supprimierten TRH-Test, bei 10 dieser Patienten war die TSH-Sekretion nach Gabe von TRH schon vor der Behandlung supprimiert. Nur bei 4 von 28 Patienten mit einem supprimierten TRH-Test entwickelte sich in der Nachfolgezeit eine klinisch manifeste Hyperthyreose. Die restlichen Patienten blieben klinisch euthyreot. Die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion mittels der TRH-Tests ist deswegen unter der Amiodaron-Behandlung nicht in der gewohnten Weise möglich. Eine Amiodaron-induzierte Hyperthyreose ist vor allem labormäßig durch gleichzeitig erhöhte T_3 -Werte und einen supprimierten TRH-Test charakterisiert. Eine alleinige Suppression der TSH-Ausscheidung nach TRH-Gabe geht bei den meisten Amiodaron-Patienten mit einer euthyreoten Stoffwechsellaage einher.

Die Tendenz zur Suppression der TRH-Tests war stärker ausgeprägt bei Patienten mit einer Struma. Auch alle 4 Patienten, bei denen sich unter Amiodaron eine Hyperthyreose entwickelte, waren Strumapatienten. Unsere Ergebnisse bestätigen somit die hohe Inzidenz der Amiodaron-induzierten

Hyperthyreose (ca. 10 %) bei Patienten aus endemischen Strumagebieten.

Die mittlere intrathyreoidale Jodkonzentration stieg für die Gesamtgruppe auf das 3,4fache an. Der Anstieg war bei Strumaträgern stärker ausgeprägt. Es bestand keine Korrelation zwischen der intrathyreoidalen Jodkonzentration und den einzelnen kumulativen Klassen. Keiner unserer Patienten entwickelte während der Amiodaron-Behandlung erhöhte Titer der Schilddrüsenantikörper.

Obwohl anhand der bisherigen Daten die prognostische Bedeutung der supprimierten TRH-Tests unter der Amiodaron-Behandlung für späteres Auftreten einer manifesten Hyperthyreose nicht bewertet werden kann, ist es angebracht, bei gleichzeitigem Bestehen einer Struma häufigere Kontrollen der T_3 -Werte im Serum durchzuführen sowie vorsorglich auf klinische Zeichen einer Hyperthyreose zu achten.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. AANDERUD, S., SUNDSFJORD, J., AARBAKKE, J.:
Amiodarone inhibits the conversion of thyroxine
to triiodothyronine in Isolated Rat Hepatocytes.
Endocrinology 1984; 115/4: 1605-1608
2. AGHINI-LOMBARDI, F., MARTINO, E., FENZI, G.F.,
MACCHIA, E., DeL NINNO, U., ANTONELLI, A.,
LENZIARDI, M., BASCHIERI, L., PINCHERA, A.:
Role of thyroid autoimmunity in amiodarone -
associated thyrotoxicosis.
In: Thyroid disorders associated with iodine
deficiency and excess.
R. Hall und J. Köbberling (Hrsg.)
Raven Press New York 1985; Vol. 22: S. 283-287
3. ALBERT, S.G., ALVES, L.E., ROSE, E.P.:
Thyroid dysfunction during chronic amiodarone
therapy.
J. Am. Coll. Cardiol. 1987; 9: 175-183
4. ANASTASIOU-NANA, M., KOUTRAS, D.A., LEVIS, G.,
SOUVATZOGLU, A., BOUKIS, M.A., MOULOPOULOS,
S.D.:
The correlation of serum amiodarone levels
with abnormalities in the metabolism of
thyroxine.
J. Endocrinol. Invest. 1984; 7: 405-407

5. BAERMAN, J.M., ANNESLEY, Th., DICARLO, L.A.,
FOLEY, M.K., NICKLAS, J.M., CREVEY, B.J.,
MORADY, F.:
Interrelationships between serum levels of
amiodarone, desethylamiodarone, reverse T_3
and the QT-interval during long-term amio-
darone treatment.
Am. Heart J. 1986; 111/4: 644-648
6. BARRERA, E., RASSO ARAN, P., VILLAR, M.,
ANDRADA, J.A., ZANINOVICH, A.A.:
Amiodarone-induced thyroid dysfunction in
cardiac patients.
Abstr: World Congr. of Cardiol., Washington
14-19. Sept. 1986
7. BAUTHIER, J., BROEKHUYSEN, J., CHARLIER, R.,
RICHARD, J.:
Nature of the inhibition by Amiodarone of
Isoproterenol-induced tachycardia in the
dog.
Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 1976; 219/1:
45-51
8. BÖTTGER, I., GOEDEL-MEINEN, L., SCHMIDT, G.,
JAHNS, G., PABST, H.W.:
Schilddrüsenfunktion und diagnostische Pro-
bleme unter der Behandlung mit Amiodaron.

In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft
für innere Medizin. 90. Band
J.F. Bergmann Verlag, München 1984

9. BOTTERMANN, P.:
Jodinduzierte Hyperthyreose.
Med. Klin. 1986; 81/23: 753-757
10. BRAVERMAN, L.E.:
The pathogenesis of iodine induced goiter
and hypothyroidism.
In: Thyroid disorders associated with
iodine deficiency and excess.
R. Hall and J. Köbberling (Hrsg.)
Raven Press New York 1985; Vol. 22: S. 337-349
11. BROEKHUYSEN, J., LARUEL, R., SION, R. :
Recherches dans la série des benzofurannes
XXXVII.étude comparée du transit et du métabolisme de l'amiodarone chez diverses espèces animales et chez l'homme.
Arch. int. Pharmacodyn. 1969; 177/2: 340-359
12. BURGER, A., DINICHERT, D., NICOD, P.,
JENNY, M., LEMARCHAND-BERAUD, T., VALLOTTON,
M.B.:
Effect of amiodarone on serum triiodothyronine
reverse triiodothyronine, Thyroxin and Thyrotropin.
J. Clin. Invest. 1976; 58: 255-259

13. CANADA, A.T., LESKO, L.J., HAFFAJEE; Ch.I.:
Disposition of Amiodarone in patients with
tachyarrhythmias.
Curr. ther. Res. 1981; 30/6: 968-974
14. CHARLIER, R., DELAUNOIS, G., BAUTHIER, J.:
Opposite effects of Amiodarone and β -blok-
king agents on cardiac function under adre-
nergic stimulation.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 1972; 22: 545-552
15. CHARLIER, R., DELTOUR, G., BAUDINE, A.,
CHAILLET, F.:
Pharmacology of Amiodarone an anti-anginal
drug with a new biological profile.
Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.) 1968; 18:
1408-1417
16. CONTRERAS, L.N., BOSCO, S.C., DEGROSSI, O.J.,
ANDRADA, J.A., ZANINOVICH, A.A.:
Thyroid function in patients with excess
iodine intake due to amiodarone treatment.
In: Thyroid disorders associated with iodine
deficiency and excess.
R. Hall and J. Köbberling (Hrsg.)
Raven Press New York 1985; Vol. 22: S. 301-308

17. DICKSTEIN, G., AMIKAM, S., RISS, E.,
BARZILAI, A.D.:
Thyrotoxicosis induced by amiodarone, a new
efficient antiarrhythmic drug with high
iodine content.
Am. J. Med. Sci. 1984; 288/1: 14-17
18. EASON, R.J., CROXSON, M.S., EVANS, M.C.,
COOPER, G.J.:
Goitre and thyroid dysfunction during chronic
amiodarone treatment.
N. Z. Med. J. 1984; April: 216-219
19. FINKE, R., KOTULLA, P., WENZEL, B.,
BOGNER, U., MEINHOLD, H., SCHLEUSENER, H.:
Klinische Bedeutung der Bestimmung von schild-
drüsenstimulierenden Antikörpern.
Dtsch. med. Wschr. 1981; 106/2: 38-42
20. FRADKIN, J.E., WOLFF, J.:
Iodide-Induced Thyrotoxicosis.
Medicine 1983; 62/1: 1-20
21. GAGNOL, J.P., DEVOS, C., CLINET, M.,
NOKIN, P.:
Amiodarone- Biochemical aspects and haemo-
dynamic effects.
Drugs 1985; 29/3: 1-10

22. GAMAGE, M.D., LOGAN, S.D., LITTLER, W.A.:
Amiodarone does not induce metabolic changes
of Hypothyroidism in rat myocardium.
Abstr.: World Congr. of Cardiol., Washington,
14-19 Sept. 1986
23. GLOOR, H.O., URTHALER, F., JAMES, Th.N.:
Acute effects of Amiodarone upon the canine
sinus node and atrioventricular junctional
region.
J. Clin. Invest. 1983; 71: 1457-1466
24. GERCKE, L.D.:
Schilddrüsendiagnostik (1).
Z. Allg. Med. 1983; 59: 1491-1497
25. GHERI, R.G., FORTI, G., CERISANO, G.P.,
PRATESI, E., PALADINI, S., CECCHI, F.,
Borghi, A.:
Therapeutic problems during amiodarone in-
duced thyrotoxicosis.
In: Thyroid disorders associated with iodine
deficiency and excess.
R. Hall und J. Köbberling (Hrsg.)
Raven Press New York 1985; Vol. 22:
S. 293-296

26. GOEDEL-MEINEN, L., SCHMIDT, G., WIRTZ-FELD, A., JAHNS, G., KLEIN, G., BÖTTGER, I., ULM, K., BAEDEKER, W.:
Einfluß von Amiodarone auf die Schilddrüsenfunktion.
Z. Kardiol. 1984; 73/6: 399-404
27. GOLDFINE, I.D., MADDUX, B., WOEBER, K.A.:
Effect of amiodarone on L-triiodothyronine stimulation of [3 H] thymidine incorporation into GH 1 cells.
J. Endocrinol. Invest. 1982; 5/3: 165-168
28. GONSKA, B.D., WAGNER, H., BETHGE, K.P., HINTZE, G., DIRKS, H., KREUZER, H.:
Serum reverse T $_3$ -levels as a predictor of antiarrhythmic efficacy in amiodarone treatment.
In: Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess.
R. Hall und J. Köbberling (Hrsg.)
Raven Press New York 1985; Vol. 22: S. 153-161
29. GOUPIL, N., LENFANT, J.:
The effects of Amiodarone on the sinus node activity of the rabbit heart.
Eur. J. Pharmacol. 1976; 39: 23-31

30. GRABOYS, Th. B., PODRID, Ph. J., LOWN, B.:
Wirksamkeit von Amiodaron bei refraktären
supraventrikulären Tachyarrhythmien.
Herzmedizin 1984; 7/2: 112-119
31. GUDBJÖRNSSON, B., KRISTINSSON, A., GEIRSSON,
G., HREIDARSSON, A.B.:
Painfull autoimmune thyroiditis occuring on
amiodarone therapy.
Acta. Med. Scand. 1987; 221/2: 219-220
32. GUTEKUNST, R., SMOLAREK, H., HASENPUSCH, U.,
STUBBE, P., FRIEDRICH, H.-J., WOOD, W.G.,
SCRIBA, P.C.:
Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine
excretion, thyroglobulin and thyrotropin
in Germany and Sweden.
Acta Endocrinol. 1986; 112: 494-501
33. GUTEKUNST, R., SCHÜTTE, C., WINDLER, B.,
SCRIBA, P.C.:
Kritik der Strumaepidemiologie.
Dtsch. med. Wschr. 1983; 108/26: 1016-1018
34. HABERMANN, J., HEINZE, H.G., HORN, K., KANT-
LEHNER, R., MARSCHNER, I., NEUMANN, J.,
SCRIBA, P.C.:

Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik
Deutschland.

Dtsch. med. Wschr. 1975; 100/39: 1937-1945

35. HABERMEHL, A.:
Fluoreszenz-Szintigraphie.
Dtsch. Ärztebl. 1983; 80/5: 46-48
36. HAFFAJEE, Ch.I., LOVE, J.C., ALPERT, J.S.,
ASDOURIAN, G.K., SLOAN, K.C.:
Efficacy and safety of long-term amiodarone
in treatment of cardiac arrhythmias: dosage
experience.
Am. Heart J. 1983; 106/4: 935-943
37. HALLWACHS, H., HENSEL, H., SCHMIDT-MERTENS,
H.H.:
Die Durchblutung von Myocard, Leber, Niere,
Skelettmuskulatur und Gehirn der Katze nach
intravenöser Injektion von Butyl-2-(dijod-
3',5'-diäthylamino-äthoxy-4'-benzoyl)-3-
benzofuran.
Arzneim.-Forsch (Drug Res.) 1971; 21: 927-929
38. HAMER, A.W.F., PETER, T., WEISS, D., MANDEL,
W.J.:

Empirischer Einsatz der oralen Amiodaron-
Langzeittherapie zur Prophylaxe des plötz-
lichen Herztodes.

In: Neue Aspekte in der medikamentösen Be-
handlung von Tachyarrhythmien - Die Bedeutung
von Amiodaron.

G. Breithardt und F. Loogen (Hrsg.)

Urban & Schwarzenberg Verlag München

1983; S. 167-171

39. HERRMANN, J.:
Jodexzeß und seine Auswirkungen.
Dtsch. med. Wschr. 1984; 109/27: 1077-1080
40. HARRIS, L., McKENNA, W.J., ROWLAND, E.,
HOLT, D.W., GERARD, Ph.D., STOREY, C.A.,
KRIKLER, D.M.:
Side effects of long-term amiodarone therapy.
Circulation 1983; 67/1: 45-51
41. HEGER, J.J., PRYSTOWSKY, E.N., ZIPES, D.P.:
Relationships between amiodarone dosage,
drug concentrations, and adverse side
effects.
Am. Heart J. 1983; 106/4: 931-935
42. HERSHMAN, J.M., NADEMANEE, K., SUGAWARA, M.,
PEKARY, A.E., ROSS, R., SINGH, B.N.,
DISTEFANO, J.J.:

Thyroxine and triiodothyronine kinetics in
cardiac patients taking amiodarone.

Acta Endocrinol. 1986; 111/2: 193-199

43. HOLT, D.W., TUCKER, G.T., JACKSON, P.R.,
STOREY, G.C.A.:
Amiodarone pharmacokinetics.
Am. Heart J. 1983; 106/4: 840-847
44. HORSTER, F.A., KLUSMANN, G., WILDMEISTER, W.:
Der Kropf: Eine endemische Krankheit in der
Bundesrepublik?
Dtsch. med. Wschr. 1975; 100/1: 8-9
45. HORSTER, F.A., PFANNENSTIEL, P., HÖTZEL, D.:
Häufigkeit der Jodmangelstruma und ihre
Phrophylaxe.
Dtsch. Ärzteblatt 1985; 82/45: 3349-3354
46. INGBAR, S.H.:
Autoregulation of the thyroid: the effects
of thyroid iodine enrichment and depletion.
In: Thyroid disorders associated with iodine
deficiency and excess.
R. Hall und J. Köbberling (Hrsg.)
Raven Press New York 1985; Vol. 22:
S. 153-161

47. ILIOPOULU, A., PITOULIS, S., KAPONI, H.,
KATSIFI, A., MOULOPOULOS, S.:
Effect of Amiodarone on free thyroxine
levels.
Acta Pharmacol. Toxicol. 1986; 59: 287
48. JAGGARAO, N.S.V., SHELDON, J., GRUNDY, E.N.,
VINCENT, R., CHAMBERLAIN, D.A.:
The effects of amiodarone on thyroid
function.
Postgrad. Med. J. 1982; 58: 693-696
49. KERIN, N.Z., BLEVINS, R.D., BENADERET, D.,
FAITEL, K., JARANDILLA, R., GARFINKEL, C.,
KLEIN, S., RUBENFIRE, M.:
Relation of serum reverse T_3 to amiodarone
antiarrhythmic efficacy and toxicity.
Am. J. Cardiol. 1986; 57: 128-130
50. KOBAYASHI, M., GODIN, D., NADEAU, R.:
Acute effects of amiodarone in the isolated
dog heart.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 1983; 61: 308-314

51. LAMBERT, M.J., BURGER, A.G., GALEAZZI, R.L.,
ENGLER, D.:
Are Selective Increases in Serum Thyroxine
(T_4) due to Iodinated Inhibitors of T_4 Mono-
deiodination Indicative of Hyperthyroidism?
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982; 55/6:
1058-1065
52. LANGER, P., FÖLDES, O., GSCHWENDTOVA, K.:
In vivo effect of Amiodarone, thiocyanate,
Perchlorate and Goitrin on thyroxine de-
iodination in rat liver.
Endocrinol. Exp. 1984; 18/3: 177-182
53. LATINI, R., TOGNONI, G., KATES, R.E.:
Clinical pharmacokinetics of Amiodarone.
Clin. Pharmacokin. 1984; 9: 136-156
54. LEGER, A.F., FRAGU, Ph., ROUGIER, Ph.,
LAURENT, M.F., TUBIANA, M., SAVOIE, J.C.:
Thyroid iodine content measured by X-ray
fluorescence in Amiodarone-induced thyro-
toxicosis: concise communication.
J. Nucl. Med. 1983; 24/7: 582-585

55. LEGER, A.F., MASSIN, J.P., LAURENT, M.F.,
VINCENS, M., AURIOL, M., HELAL, O.B.,
CHOMETTE, G., SAVOIE, J.C.:

Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of
eighty-five consecutive cases.

Eur. J. Clin. Invest. 1984; 14/6: 449-455

56. LEISNER, B., KANTLEHNER, R., HEINZE, H.G.,
LISSNER, J.:

Klinische Ergebnisse der Schilddrüsenszinti-
graphie und Jodbestimmung mit Fluoreszenz-
technik.

Fortschr. Röntgenstr. 1979; 130/6: 694-699

57. LEISNER, B., KANTLEHNER, R., IGL, W.,
HEINZE, H.G., LISSNER, J.:

Die quantitative Fluoreszenzszinti-
graphie in der Schilddrüsendiagnostik.

Der Nuklearmediziner 1980; 3: 249-259

58. LUBBE, W.F., McFADYEN, M.L., MULLER, C.A.,
WORTHINGTON, M., OPIE, L.H.:
Protective action of Amiodarone against ven-
tricular fibrillation in the isolated per-
fused rat heart.
Am. J. Cardiol. 1979; 43: 533-540
59. MARCUS, F.I., FONTAINE, G.H., FRANK, R.,
GROSGOGGAT, Y.:
Clinical pharmacology and therapeutic appli-
cations of the antiarrhythmic agent, amio-
darone.
Am. Heart J. 1981; 101/4: 480-493
60. MARTINO, E., AGHINI-LOMBARDI, F., MARIOTTI, S,
BARTALENA, L., LENZIARDI, M., CECCARELLI, C.,
BAMBINI, G., SAFRAN, M., BRAVERMAN, L.E.,
PINCHERA, A.:
Amiodarone iodine-induced hypothyroidism:
risk factors and follow-up in 28 cases.
Clin. Endocrinol. 1987; 26: 227-237
61. MARTINO, E., MACCHIA, E., AGHINI-LOMBARDI, F.,
ANTONELLI, A., LENZIARDI, M., CONCETTI, R.,
FENZI, G.F., BASCHIERI, L., PINCHERA, A.:
Is humoral thyroid autoimmunity relevant in
amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis?
Clin. Endocrinol. 1986; 24/6: 627-633

62. MARTINO, E., AGHINI-LOMBARDI, F., LIPPI, F.,
BASCHIERI, L., SAFRAN, M., BRAVERMAN, L.E.,
PINCHERA, A.:
Twenty-four hour radioactive iodine uptake
in 35 patients with amiodarone associated
thyrotoxicosis.
J. Nucl. Med. 1985; 26/12: 1402-1407
63. MARTINO, E., SAFRAN, M., AGHINI-LOMBARDI, F.,
RAJATA, R., LENZIARDI, M., FAY, M.,
PACCHIAROTTI, A., ARONIN, N., MACCHIA, E.,
HAFFAJEE, Ch.:
Environmental iodine intake and thyroid dys-
function during chronic amiodarone therapy.
Ann. Intern. Med. 1984; 101/1: 28-34
64. MAZONSON, P.D., WILLIAMS, M.L., CANTLEY, L.K.,
DALLDORF, F.G., UTIGER, R.D., FOSTER, J.R.:
Myxedema coma during long-term amiodarone
therapy.
Am. J. Med. 1984; 77/4: 751-754
65. MELMED, S., NADEMANEE, K., REED, A.W.,
HENDRICKSON, J.A., SINGH, B.N., HERSHMAN, J.M.:
Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal
thyrotropin secretion after chronic amiodarone
administration.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981; 53/5: 997-1001

66. MONTEIRO, E., GALVAO-TELES, A., SANTOS, M.L.,
MOURAO, L., CORREIA, M.J., LOPOTUNA, J.,
RIBEIRO, C.:
Antithyroid antibodies as an early marker
for thyroid disease induced by amiodarone.
Br. med. J. 1986; 292/Jan.: 227-228
67. NADEMANEE, K., CALLAHAN, B., HENDRICKSON, J.A.,
HERSHMAN, J.M.:
Amiodarone and Thyroid disorders: a longitu-
dinal study.
Circulation 1985; 72/3: 273
68. NADEMANEE, K., HENDRICKSON, J.A., INTARACHOT, V.,
HERSHMAN, J., SINGH, B.N.:
Die Bedeutung der Serumspiegel von reverse
 T_3 unter Amiodaron-Therapie: eine potentielle
Überwachungsmethode für die Langzeitbehandlung.
In: Neue Aspekte in der medikamentösen Behand-
lung von Tachyarrhythmien - Die Bedeutung von
Amiodaron.
G. Breithardt und F. Loogen (Hrsg.)
Urban & Schwarzenberg Verlag München 1983;
S. 277-288
69. NADEMANEE, K., SINGH, B.N., CANNOM, D.S.,
WEISS, J., FELD, G., STEVENSON, W.G.:
Control of sudden recurrent arrhythmic deaths:
role of amiodarone.
Am. Heart J. 1983 ; 106/4: 895-901

70. NAUMANNd'ALNONCOURT, C., ZIERHUT, W., NITSCH, J.,
LÜDERITZ, B.:
Wirkungen von Amidoaron auf Purkinje-Fasern.
In: Neue Aspekte in der medikamentösen Be-
handlung von Tachyarrhythmien - Die Bedeu-
tung von Amiodaron.
G. Breithardt und F. Loogen (Hrsg.)
Urban & Schwarzenberg Verlag München 1983;
S. 95-99
71. PEARCE, C.J., HIMSWORTH, R.L.:
The effect of amiodarone on thyroxine
kinetics.
Clin. Endocrinol. 1986; 24/1: 107-112
72. PETER, Th., HAMER, A., MANDEL, W.J., WEISS, D.:
Evaluation of amiodarone therapy in the
treatment of drug-resistant cardiac arrhythmias:
Long-term follow-up.
Am. Heart J. 1983; 106/4: 943-950
73. PFANNENSTIEL, P.:
Diagnostik von Schilddrüsen-Erkrankungen.
Münch. med. Wschr. 1983; 125/42: 943-946

74. PICKARDT, C.R., THEISEN, F., WITTE, A., LEISSNER, B.,
THEISEN, K., JAHRMÄRKER, H.:
Amiodaron-Langzeitbehandlung-Auswirkung auf
die Schilddrüsenfunktion und die intrathy-
reoidale Jodkonzentration.
In: Neue Aspekte in der medikamentösen Be-
handlung von Tachyarrhythmien - Die Bedeu-
tung von Amiodaron.
G. Breithardt und F. Loogen (Hrsg.)
Urban & Schwarzenberg Verlag München 1983;
S. 270-273
75. PICKARDT, C.R.:
Amiodarone und Schilddrüse.
Internist. Welt 1985; 12: 356-360
76. PICKARDT, C.R.:
Schilddrüsenfunktionsänderungen unter anti-
arrhythmischer Therapie mit Amiodaron.
Dtsch. med. Wschr. 1983; 108/48: 1856-1857
77. PICKARDT, C.R.:
Diagnostik der Jodmangelstruma.
Dtsch. med. Wschr. 1986; 111/47: 1808-1810
78. PICKARDT, C.R.:
Therapie der Jodmangelstruma.
Dtsch. med. Wschr. 1986; 111/47: 1810-1811

79. PICKARDT, C.R.:

Jodinduzierte Hyperthyreose.

Dtsch. med. Wschr. 1982; 107/33: 1219-1221

80. PICKARDT, C.R., HABERMANN, J., LEISNER, B.,

WITTE, A., SCRIBA, P.C.:

Änderung des ^{127}J -Gehaltes der Schilddrüse
und der Schilddrüsenfunktion nach einmaliger
Jodinkorporation bei Schilddrüsengesunden
und Strumaträgern mit endemischem Jodmangel.

Krankenhausarzt 1982; 55/7: 576-580

81. PICKARDT, C.R., LEISNER, B., THEISEN, F.,

SCHEININGER, M., JACOB, I.C.M., DAHLHEIM, H.:

How to interpret thyroid function during
amiodarone treatment?

In: Thyroid disorders associated with iodine
deficiency and excess.

Hall, R., J. Köbberling (Hrsg.)

Raven Press

New York 1985: Vol. 22: S. 309

82. PLOMP, T.A., VAN ROSSUM, J.M., ROBLES DE

MEDINA, E.O., VAN LIER, T., MAES, R.A.A.:

Pharmacokinetics and body distribution of
Amiodarone in man.

Arzneim.-Forsch. (Drug Res) 1984; 34/1:513-520

83. POLSTER, P., BROEKHUYSEN, J.:
The adrenergic antagonism of Amiodarone.
Biochem. Pharmacol. 1976; 25: 131-134
84. POSNER, J., SOBEL, R.J., GLICK, S.:
Effect of amiodarone on thyroid hormone.
Isr. J. Med. Sci. 1984; 20/2: 113-117
85. RAJATANAYIN, R., SAFRAN, M., STOLLER, W.,
MORDES, J.P., BRAVERMAN, L.E.:
Five Patients with Iodine-Induced Hyper-
thyroidism.
Am. J. Med. 1984; 77/2: 378-384
86. RAKITA, L., SOBOL, S.M.:
Behandlung therapierefraktärer Kammer-
arrhythmien mit Amiodaron.
Jama 1983; 17: 829-832
87. RAO, R.H., MCCREADY, V.R., SPATHIS, G.S.:
Iodine kinetic studies during amiodarone
treatment.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 62/3: 563-568
88. VanREETH, O., DECOSTER, C., UNGER, J.:
Effect of amiodarone on serum T_4 and T_3
levels in hyperthyroid patients treated with
Methimazole.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1987; 32: 223-227

89. REINWEIN, D.:
Schilddrüsenfunktionsstörungen durch Amiodaron.
Dtsch. med. Wschr. 1986; 111/25: 999
90. REISER, H., SCHMIDT, K.J., ROTHENBUCHNER, G.:
Derzeitiger Stand der Jodsalzprophylaxe in
der Bundesrepublik Deutschland.
Therapiewoche 1983; 33: 5928-5931
91. RODRIGUEZ-ESPINOSA, J., ORDONEZ-LLANOS, J.,
SOLANS, M.D., RAJMIL, H.O.:
Effects of long-term amiodarone treatment
on thyroid function.
Int. J. Clin. Pharm. Res. 1984; 4/1: 53-59
92. ROSENBAUM, M.B., CHIALE, P.A., HAEDO, A.,
LAZZARI, J.O., ELIZARI, M.V.:
Ten years of experience with amiodarone.
Am. Heart J. 1983; 106/4: 957-964
93. ROSTOCK, K.J., SCHIRDEWAN, A., KRÜNES, U.:
Klinisch-elektrophysiologische Untersuchungen
zur Wirkung neuer Antiarrhythmika.
Dt. Gesundh. Wes. 1980; 35: 1368-1374

94. ROTI, E.:

Different iodine containing medications and
their influence on thyroid function.

In: Thyroid disorders associated with iodine
deficiency and excess.

R. Hall and J. Köbberling (Hrsg.)

Raven Press New York 1985; Vol. 22: 163-177

95. SANMARTI, A., PERMANYER-MIRALDA, G.,

CASTELLANOS, J.M., FOZ-SALA, M., GALARD, R.M.

SOLER-SOLER, J.:

Chronic administration of amiodarone and
thyroid function: a follow-up study.

Am. Heart J. 1984; 108/5: 1262-1268

96. SIDDOWAY, L.A., McALLISTER, C.B.,

WILKINSON, G.R., RODEN, D.M., WOOSLEY, R.L.:

Amiodarone dosing: a proposal based on its
pharmakokinetics.

Am. Heart J. 1983; 106/4: 951-956

97. SINGH, B.N.:

Amiodarone: historical development and
pharmacologic profile.

Am. Heart J. 1983; 106/4: 788-797

98. SINGH, B.N., NADEMANEE, K.:
Amiodarone and thyroid function: clinical
implications during antiarrhythmic therapy.
Am. Heart J. 1983; 106/4: 857-869
99. SINGH, B.N., NADEMANEE, K., KANNAN, R.,
IKEDA, N.:
The clinical results of amiodarone in
cardiac arrhythmias: optimal dosing.
Pace 1984; 7/1: 109-124
100. SINGH, B.N., VAUGHAN-WILLIAMS, E.M.:
The effect of amiodarone, a new anti-
anginal drug, on cardiac muscle.
Br. J. Pharmac. 1970; 39: 657-667
101. SMYRK, Th.C., GOELLNER, J.R., BRENNAN, M.D.,
CARNEY, J.A.:
Pathology of the thyroid in amiodarone-
associated thyrotoxicosis.
Am. J. Surg. Pathol. 1987; 11/3: 197-204
102. SOGOL, P.B., HERSHMAN, J.M., REED, A.W.,
DILLMANN, W.H.:
The effects of amiodarone on serum thyroid
Hormones and hepatic thyroxine 5'-
monodeiodination in Rats.
Endocrinology 1983; 113/4: 1464-1469

103. STÄUBLI, M., STUDER, H.:

Amiodarone-treated patients with suppressed
TSH Test are at Risk of thyrotoxicosis.

Klin. Wochenschr. 1985; 63: 168-175

104. STÄUBLI, M., STUDER, H.:

Behandlung der Arrhythmien mit Amiodaron.

Schweiz. med. Wschr. 1981; 111/13: 460-465

105. STUDER, H., STÄUBLI, M., MEINERZHAGEN, A.,

VOEGELIN, M., BIRCHER, J.:

Besonderheiten der antiarrhythmischen Therapie
mit Amiodaron.

In: Neue Aspekte der medikamentösen Behandlung
des Herzinfarktes.

F. Gross

Huber Verlag Bern, Stuttgart, Wien 1979;

S. 89-102

106. STÄUBLI, M., BISCHOF, P., WIMPFHEIMER, C.,

STUDER, H.:

Amiodaron (Cordarone) und Schilddrüse.

Schweiz. med. Wschr. 1981; 111/43: 1590-1596

107. STUDER, H., RAMELLI, F.:

Simple Goiter and Its Variants: Euthyroid
and Hyperthyroid Multinodular Goiters.

Endocrine Rev. 1982; 3/1: 40-61

108. VAUGHAN-WILLIAMS, E.M.:

Classification of anti-arrhythmic drugs.

Symposium of cardiac arrhythmias,

Elsinore 1970: S. 23-25

109. WEBER, H., WEISSEL, M., HADDAD, R.,

SCHEIBELHOFER, W., KONRAD, K., MLCZOCH, J.,

PROBST, P., MAINITZ, M.:

Antiarrhythmischer Effekt und Nebenwirkungen
von Amiodarone.

Wien. Klin. Wochenschr. 1984; 96/18: 685-696

110. MENG, W., MENG, S., HAMPEL, S., VENTZ, M.,

ZEISLER, A.:

Ergebnisse der Schilddrüsenhormontherapie
bei blander Struma.

Z. Ges. inn. Med. 1982; 37: 540-542

111. WEISSEL, M., WEBER, H.:

Influence of circulating free thyroid hormones
on basal and TRH-stimulated TSH secretion
in euthyroid patients on amiodarone.

In: Thyroid disorders associated with
iodine deficiency and excess.

R. Hall und J. Köbberling (Hrsg.)

Raven Press New York 1985; Vol. 22: S. 315-318

112. WEISSEL, M., WEBER, H.:

Amiodarone-induced relative pituitary in-
sensitivity.

Arch. Intern. Med. 1984; 144: 2433

113. WEISSEL, M., WEBER, H., PROBST, P., HÖFER, R.:
Schilddrüsenfunktionsparameter unter anti-
arrhythmischer Therapie mit Amiodaron.
Acta Med. Austriaca 1984; 11/3: 113-117
114. WIERSINGA, W.M., ENDERT, E., TRIP, M.D.,
VERHAEST-deJONG, N.:
Immunoradiometric assay of thyrotropin in
plasma: its value in predicting response
to thyroliberin stimulation and assessing
thyroid function in amiodarone-treated pa-
tients.
Clin. Chem. 1986; 32/3: 433-436
115. ZANINOVICH, A.A., BOSCO, S.C., TAMER, E.,
CHIOZZA, M., PECORINI, V.:
Triiodothyronine (T_3) kinetics in cardiac
patients treated chronically with the anti-
arrhythmic drug amiodarone.
Abstr.: World Congr. of Cardiol. Washington,
14-19. Sept. 1986

L E B E N S L A U F

Name: Jadranka Schmidt

Geburtsdatum: 17.05.1948

Geburtsort: Zagreb/Jugoslawien

Eltern: Zvonko Schmidt, Kunstgrafiker
Klotilda Schmidt, geb. Cima
Diplombetriebswirt

Schulbildung: 1954-1958 Volksschule Dubrovnik
1958-1962 Grundschule Dubrovnik
1962-1965 Gymnasium Dubrovnik
(1 Jahr übersprungen)
1965 Abitur
1956-1965 parallel zu der regulären
Schulbildung-Musikschule
Dubrovnik (Musikgrundschule
und Musikgymnasium)
1965-1970 Medizinstudium an der
Medizinischen Fakultät
Zagreb
1970-1971 Medizinalassistentenzeit
im Allgemeinkrankenhaus
Dubrovnik
1971 Aprobation als Arzt
1971-1976 Facharztausbildung im Gebiet der
inneren Medizin (2 Jahre Allgemein-
krankenhaus Dubrovnik, 3 Jahre
Universitätsklinik in Zagreb)
1976 Facharztprüfung

- 1976-1978 kard. Abteilung des Herz- und
Kreislaufzentrums
Krapinske Toplice
Weiterbildung auf dem Teil-
gebiet Kardiologie
- 1979 Abschlußprüfung auf dem
Teilgebiet Kardiologie
- 1978-1980 Herz- und Kreislaufzentrum
Zagreb
- März-Okt.
- 1980 Radiologische Abteilung
St. Marien-Krankenhaus
Siegen
- 1980-1982 Pharmacodex GmbH, München
(Pharmazeutisches Unternehmen/
Referat Herzkreislauf)
- seit 1982 Midy-Labaz GmbH, München
(Pharmazeutisches Unternehmen/
Referat Herzkreislauf)

München, im September 1987

